

Beeinflussung der Nierenfunktion durch Anästhetika und Adjuvantien

Kurt Ebeling

1976

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität

München

Direktor: Prof. Dr. F. Holle

Beeinflussung der Nierenfunktion
durch Anästhetika und Adjuvantien

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians Universität zu München

vorgelegt von

Kurt Ebeling

aus

Bremen

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Holle

Dekam: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6. 7. 76



INHALTSVERZEICHNIS

Seite:

Einleitung

1

A. Adjuvantien

I. Neuroleptika	2
1. Droperidol	2
a. Metabolismus und Biotransformation	2
b. Wirkung auf die Niere	3
II. Kreislaufanaleptika	5
1. Akrinor	5
a. Wirkung auf die Niere	5
2. Äthyladrianol	6
a. Wirkung auf die Niere	6

B. Analgetika

I. Fentanyl	8
a. Metabolismus und Biotransformation	8
b. Wirkung auf die Niere	9
II. Morphin	9
a. Wirkung auf die Niere	9

C. Intravenöse Anaesthetika

I. Thiopental	10
a. Wirkung auf die Niere	10
II. Etomidate	10
a. Wirkung auf die Nier	10
III. Ketamin	11
a. Metabolismus und Biotransformation	11
b. Wirkung auf die Niere	12
IV. Propanidid	15
a. Wirkung auf die Niere	15

D. Inhalationsanaesthetika

I. Cyclopropan	18
a. Wirkung auf die Niere	18
II. Lachgas	19
a. Metabolismus und Biotransformation	19
b. Wirkung auf die Niere	20

	Seite:
III. Enflurane	21
a. Metabolismus und Biotransforamtion	21
b. Wirkung auf die Niere	23
IV. Isofluran	24
a. Wirkung auf die Niere	24
V. Fluroxene	25
a. Metabolismus und Biotransformation	25
b. Wirkung auf die Niere	26
VI. Äther	26
a. Metabolismus und Biotransformation	26
b. Wirkung auf die Niere	28
VII. Halothan	28
a. Metabolismus und Biotransformation	28
b. Wirkung auf die Niere	31
VIII. Methoxyfluran	34
a. Metabolismus und Biotransformation	34
b. Wirkung auf die Niere	36
<u>E. Muskelrelaxantien</u>	
I. Pancuronium	44
a. Metabolismus und Biotransformation	44
b. Wirkung auf die Niere	46
<u>F. Lokalanaesthetika</u>	
a. Wirkung auf die Niere	47
<u>G. Volumenersatzmittel</u>	
I. Plasmaexpander	49
a. Wirkung auf die Niere	49
II. Serumkonserve	52
a. Wirkung auf die Niere	52
<u>Diskussion</u>	53
<u>Zusammenfassung</u>	61a
<u>Literaturverzeichnis</u>	62

Einleitung

Die Niere spielt als Ausscheidungsorgan für die in der Anaesthesie gebräuchlichen Substanzen und ihrer Stoffwechselprodukte eine immense Rolle. Nicht nur die Steuerbarkeit einer Narkose ist abhängig von der einwandfreien renalen Funktion sondern auch das Abklingen unerwünschter Nebenwirkungen durch jene verwandten Pharmaka. Einflüsse auf die Hämodynamik (80), auf den Säure-Basen-Haushalt und damit auf die vielfältigen Eliminationsmechanismen, kommen, außer dem Metabolismus der einzelnen Substanzen, besondere Bedeutung zu. In der hier vorliegenden Arbeit soll nun der Versuch unternommen werden, einen Überblick zu geben, was an Kenntnissen über die Beeinflussung der Nierentätigkeit durch die in der heutigen modernen Anaesthesie gebräuchlichen Medikamente zur Zeit in der Weltliteratur vorhanden ist, Gleichzeitig soll nicht versäumt werden, auf etwaige renalen Funktionsstörungen bei verschiedenen Formen der Kombinationsnarkose näher einzugehen unter besonderen Berücksichtigung der Anaesthesie bei vorgeschädigten Nieren. Die Dosierung der Anaesthetika selbst und der notwendigen Adjuvantien bei Nephropathien verschiedener Genese werden, so weit Erfahrungen darüber vorliegen, ebenfalls Erwähnung finden.

A. Adjuvantien

I. Neuroleptika

1. Droperidol

a. Metabolismus und Biotransformation

Grundlegende Arbeiten über die Verteilung, Ausscheidung und Metabolismus der Neuroleptika wurden von W. Soudijn et al. (70) an männlichen Wistar-Ratten durchgeführt. Das Ausscheidungsmuster über einen Zeitraum von 96 Stunden mit Tritium gekennzeichneten Haloperidol und 9 verwandten, neuroleptisch wirksamen Butyrophenonen wurden nach subkutaner Administration untersucht. Die maximale Ausscheidung von radioaktiven Material im Urin und Fäces erfolgte während der ersten 24 Stunden. Dann nahm die Exkretion schnell ab und nach 72 Stunden wurden nur noch weniger als 1% über Urin und Fäces ausgeschieden. Nach 96 Stunden war noch immer radioaktives Material im Körper vorhanden. Der verbliebene Rest nahm in folgender Sequenz ab: Seperidol > Trifluoperidol > Haloperidol > Benperidol > Moperone > Haloanisone = Floropipamide > Spiroperidol Droperidol

Die Oxidative N-Desalkylierung ist ein Hauptweg des Metabolismus, der zur β -(p-fluorobenzoyl)-Propionsäure führt, diese wiederum wird schnell metabolisiert zu p-fluorophenylacetat und deren mit Glycin conjugierte p-fluorphenacetharnsäure

metabolisiert. Die Metabolite wurden identifiziert durch die „Inverse-Isotope-Dilution-Methode.“

Am Menschen wurde Stoffwechsel und Ausscheidung von Droperidol 1973 von W.A. Cressman et al. (23) untersucht. Das radioaktive Droperidol wurde intramuskulär und intravenös verabreicht. Sie bestimmten den Plasma, Urin, den Fäces-Spiegel und die Gesamtradioaktivität. Nach intramuskulärer Administration wurde das Droperidol schnell absorbiert, die Plasmaspiegelprofile zeigten eine zwei Kompartment Kinetik im offenen Modell. Die initiale Verteilungsphase verlief ziemlich schnell, $T_{1/2} = 10$ Minuten. Hinzu kommt, daß Droperidol bei allen Probanden mit sehr ähnlicher Geschwindigkeit aus dem Plasma eliminiert wurde ($T_{1/2} = 134 \pm 13$ Minuten). Ungefähr 75% der radioaktiven Dosis von Droperidol, intramuskulär verabreicht, wurde im Urin ausgeschieden. Jedoch repräsentiert nur 1% der Urinradioaktivität intaktes Droperidol. Ungefähr 22% der radioaktiven intramuskulären Dosis wurde in den Fäces wiedergefunden. 50% der Kotradioaktivität entsprach intaktem Droperidol, welches eine biliäre Ausscheidung eines Teils der Dosis wahrscheinlich macht.

b. Wirkung auf die Niere

Eine vergleichende Studie zwischen Ketamin und Thalamonal im Hinblick auf Nierenrinden und-Markdurchblutung an Hunden veröffentlichten

Hiroyuki Hirasawa et al. (36). Mit einem thermoelektrischen Flowmesser wurde die Durchblutung der Rinde und des Marks der Niere gemessen. Sie infundierten 0,2 ml/kg Thalamonal intravenös. Trotz der größten Abnahme des arteriellen Mitteldrucks um $39 \pm 5\%$ nach 10 Minuten und der Pulsfrequenz um $16 \pm 4\%$ nahm die corticale Durchblutung um maximal $22 \pm 5\%$ zu. Nach 90 Minuten jedoch Rückgang auf Ausgangswerte. Die medulläre Durchblutung blieb unverändert, die Urinausscheidung nahm ab und erreichte eine maximale Abnahme um $19,5 \pm 4\%$ nach 45 Minuten. Auch nach 90 Minuten war die Urinproduktion um $8 \pm 7\%$ vermindert.

II. Kreislaufanaleptika

1. Akrinor

a. Wirkung auf die Niere

An 12 Patienten mit normaler oder hypotoner Blutdrucklage und mit normaler oder eingeschränkter Nierenfunktion wurden von K. Bihler et al. (7) die Wirkungen von Akrinor auf die Nierenfunktion und den renalen Elektrolythaushalt untersucht. Eine leichte Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des renalen Plasmadurchflusses unter dem Einfluß von Akrinor war statistisch nicht signifikant. Die Wasserdiurese war signifikant erhöht; Natrium, Kalium, Calcium, Chlor, Phosphor und Harnstoff wurden vermehrt im Harn ausgeschieden, allerdings war ein signifikanter Anstieg nur für die Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium und Chlor gegeben. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion einige Stunden nach Absetzen von Akrinor war ebenfalls nicht zu beobachten. Die bei den Untersuchungen gefundene Abnahme der Pulsfrequenz und der Anstieg des systolischen und des diastolischen Blutdrucks unter der Applikation des Medikaments entsprechen bisherigen Erfahrungen.

2. Äthyladrianol

a. Wirkung auf die Niere

Von E. Renner et al. (63) wurde bei 20 normotonen Personen die Beeinflussung der renalen Clearance für Inulin, Kreatinin und Para- Amino-Hippursäure unter Dauerinfusion von Äthyladrianol (13 Personen) und Nor-adrenalin (7 Personen) über 30-45 Minuten geprüft. Dabei wurde die Dosierung stets so variiert, daß während der Blutdruckerhöhung um 40 mm/Hg über dem Ausgangswert bestand. Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß die Blutdruckerhöhung durch Äthyladrianol nicht von einer renalen Vaskonstriktion begleitet ist, da sich keine signifikante Änderung des effektiven Nierenplasmastromes (C_{PAH}) findet, wie sie unter äquipressorischen Dosen von Nor-adrenalin mit einer mittleren Abnahme von C_{PAH} um 41% zu beobachten war.

Tae Kyu Suh (67). Bastardhunde, die mit Pentobarbital Natrium anaesthetisiert waren, wurden als experimentelles Modell benutzt. Die Wirkung einer intravenösen Einzeldosis von Äthyladrianol (0,5 mg/kg) auf das kardiovaskuläre System und die Urinausscheidung wurde mit Epinephrin (0,05mg/kg Kg) und Norepinephrin (0,05 mg/kg) verglichen.

I. Die pressorische Wirkung, mit 0,5 mg/kg Kg.

Äthyladrianol herbeigeführt, war ähnlich derjenigen Dosis von Epinephrin oder

Norepinephrin (0,5 mg/kg Kg.)

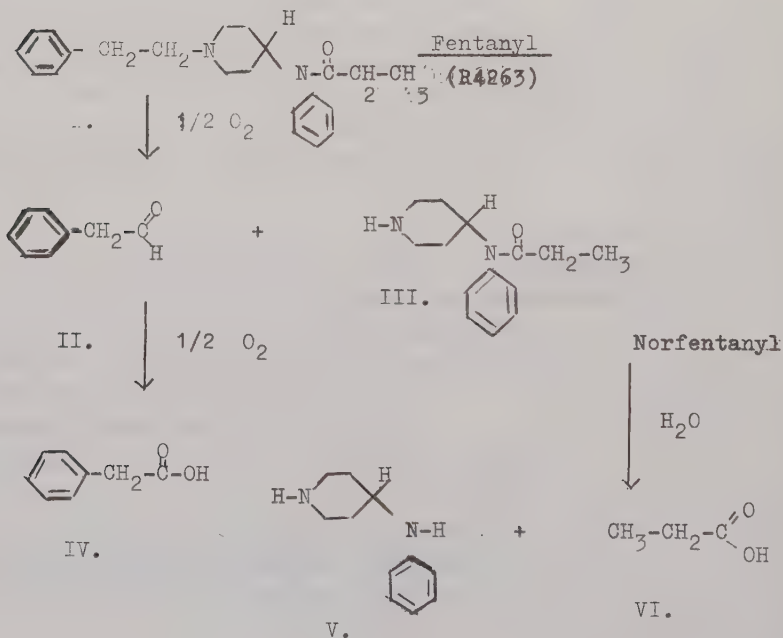
- II. Die Dauer der druckhebenden Wirkung von Äthyladrianol hielt wenigstens eine Stunde lang an, während dessen äquipotente Dosen von Epinephrin oder Norepinephrin nur 15 Minuten wirksam waren.
- III. Äthyladrianol wurde verantwortlich gemacht für die Zunahme des Urinvolumens.
- IV. Äthyladrianol wird angesehen als eines der momentan besten Drogen für die Behandlung des hypotensiven Schocks.

B. Analgetika

I. Fentanyl

a. Metabolismus und Biotransformation

Über dem Metabolismus von Fentanyl liegt aufgrund der enormen technischen Schwierigkeiten keine experimentelle Untersuchung vor. Es ist aber anzunehmen, (39) daß Fentanyl wie alle anderen tertiären Amine mit Morphinwirkung hauptsächlich zu Norfentanyl abgebaut wird. Folgendes Schema möge die heutige Anschauung verdeutlichen:



b. Wirkung auf die Niere

Hinsichtlich der Nierendurchblutung und Urinproduktion sei auf die Arbeit von den Autoren Hiroyuki Hiraswa et al. (36) Ketamin et Thalamonal verwiesen. Jedoch wurde in den Versuchen eine Kombination von DHB und Fentanyl verwandt.

II. Morphin

a. Wirkung auf die Niere

Deutsch et al. (25) fanden an gesunden gut hydrierten Probanden nach einer Prämedikation von Morphin, Atropin eine GFR Abnahme um -19% und RPF Abnahme von -8%.

C. Intravenöse Anaesthetika

I. Thiopental

a. Wirkung auf die Niere

1951 untersuchten Habief et al. (33) den Einfluß von Thiopental auf die Nierenfunktion. Die GFR fiel auf 61% des präoperativen Kontrollwerts.

1968 veröffentlichten Deutsch et al. (25) eine Studie, in der die Wirkungen einer Anästhesie mit Thiopental, Lachgas und Muskelrelaxantien auf die Nierenfunktion des gesunden Menschen untersucht wurde. Die Patienten wurden prämediziert mit Atropin und Morphin. Falls notwendig wurde 5% Äthanollösung infundiert, um die ADH-Freisetzung zu blockieren. Es zeigte sich, daß schon unter der Prämedikation ein Abfall der GFR um 19% und des RPF um 8% auftrat ohne die Wasserclearance zu verändern. Nach Administration von Thiopental, Muskelrelaxans und N_2O erfolgte eine weitere GFR Abnahme um 23% und eine RPF Abnahme um 11%. Eine Zunahme des errechneten renalen, vaskulären Widerstands machte eine Vasokonstriktion der renalen Arteriolen wahrscheinlich.

II. Etomidate

a. Wirkung auf die Niere

J. Tarnow et al. (72) untersuchten an 6

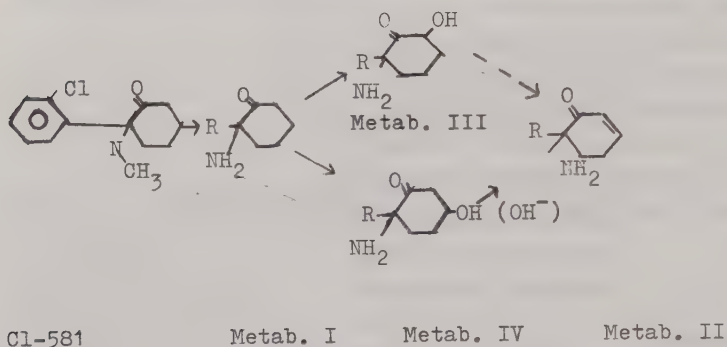
Bastardhunden den Einfluß des neuen intravenösen Kurzanaesthetikum (Etomidatesulfat) auf die Nierendurchblutung (Elektromagnetische Flußmessung) und auf allgemeine Kreislaufgrößen. 0,8 mg/kg Etomidate führte zu einer Abnahme der Nierendurchblutung um 6%, der renale Gefäßwiderstand nahm um 6% zu. Der Anteil der Durchblutung der Untersuchten rechten Nieren am Herzzeitvolumen verringerte sich von 8,5 auf 7,7%. Auch die Gesamthämodynamik wurde durch Etomidate nur geringfügig beeinflusst.

III. Ketamin

a. Metabolismus und Biotransformation

3 Metabolite konnten isoliert und identifiziert werden aus dem Urin von Ratten, Affen und Menschen. (18) Ihre Strukturformeln und möglichen Metabolisierungswege sind aus dem u.a. Schema ersichtlich. Zuerst scheint eine Demethylierung an der freien Aminogruppe zu geschehen. Dann folgt eine Hydroxylierung des Cyclohexanonrings, um schließlich in der Form eines Cyclohexenderivats zu erscheinen. Die 3 Metabolite werden in verschiedenen Proportionen im Urin von Ratten, Hunden, Affen und Menschen ausgeschieden. Der Metabolit 3 erscheint hauptsächlich conjugiert mit Glycuronid. Der Metabolit 2 ist allen Anschein nach vorherrschend im Urin von Menschen, Hunden und Affen enthalten.

Die Metabolite 1 und 3 finden sich hauptsächlich im Rattenurin. Die Leber enthält die höchste Konzentration am Ketamin und scheint der Hauptsitz des Metabolismus von Ketamin zu sein.



b. Wirkung auf die Niere

D. Patschke et al. (60) untersuchten den Einfluß von Ketamin auf die Nierendurchblutung am Hund. Die Tiere (n=8) wurden unter normoventilation mit einem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch von 70/30 Vol.% und kleinen Pirritramid-dosen narkotisiert. Vor und nach einer alpha-Rezeptorenblockade mit 0,5 mg/kg Droperidol wurden den Tieren 5,0 und 10,0 mg/kg Ketamin rasch i.v. injiziert. Nach jeder Injektion wurde über einem Zeitraum von 30 min intermitterend folgende Parameter gemessen: Pulsfrequenz, mittlerer Aortendruck, linksventriulärer enddiastolischer Druck, Herzzeitvolumen (Kälteverdünnungsmethode), dp/dt max und die Nierendurchblutung (elektro

magnetische Flußmessung). 10,0 mg/kg Ketamin führten mit einem gleichzeitigen Systemdruckabfall zu einer signifikanten Verminderung der Nierendurchblutung von etwa 17%, der 20 Minuten erniedrigt blieb. Der Nierenarterienwiderstand erhöhte sich nach anfänglichem Abfall über den Ausgangswert. Eine Vorbehandlung mit dem alpha-Rezeptorenblocker Droperidol bedingte eine nur geringe Änderung des Nierenflusses, der innerhalb von 5 Minuten zum Kontrollwert zurückkehrte, während der renale Widerstand nur kurzzeitig abfiel, ohne den Kontrollwert zu überschreiten.

Den Gesamtkreislauf beeinflusste vor und nach der alpha-Rezeptorenblockade diese Dosis im Sinne einer passageren Kreislaufdepression.

An 6 Hunden untersuchten Kreuschel und Mitarbeiter (44) den Einfluß von 5 mg/kg Ketamin, i.v. appliziert, auf Herzfrequenz, Herzzeitvolumen, arteriellen Mitteldruck, Nierendurchblutung und Urinausscheidung sowie Urinelektrolytkonzentration. Die beobachtete Abnahme der Durchblutungsparameter sofort nach Ketamininjektion wurde als Tendenz gedeutet, einen vor Ketamininjektion erhöhten Wert zu normalisieren. Nach Ansicht der Autoren besitzt Ketamin beim Hund keinerlei Wirkung auf die Nieren, die die Transplantationsfähigkeit dieses Organs beeinträchtigen könnte.

Auf dem II Mainzer Ketamin Smposium 1974 vertrat Kassel (40) die Ansicht, daß Ketanest wegen seiner geringen Toxizität und seiner

guten Steuerbarkeit eine Bereicherung unserer Anaesthesiemethoden bei Patienten mit Urämie, insbesondere in der operativen Notfallbehandlung darstellt. Er berief sich dabei auf ein Krankengut von 51 Patienten, die sich einer akut operativen Behandlung unterziehen mußten. Bei den Patienten stand eine An-oder Oligurie im Vordergrund mit Harnstoffwerten zwischen 180 und 380 mg % i.S. Kreatininwerten zwischen 6,0-10,44 mg % i.S., Kaliumwerten zwischen 5,8-7,8 m Val i.S. Der Blutdruck, gemessen nach Riva Rocci, bewegte sich zwischen minimal 60/40 und maximal 240/130 bei Anaesthesiebeginn. Alle 51 Patienten überstanden den operativen Eingriff relativ gut und wurden anschließend erneut der Dialyse zugeführt. Verlängerter Nachschlaf konnte nicht beobachtet werden.

1974 veröffentlichten Hiroyuki Hiraswa und Todashi Yonezawa eine Arbeit (36) über die Wirkung von Ketamin und Thalamonal auf die Durchblutung des renalen Cortex und der Medulla beim Hund.

Mit dem thermoelektrischen Flowmeter bestimmten sie Durchblutung der Rinde und des Nierenmarks, gleichzeitig wurde die Urinproduktion, Blutdruck und Herzfrequenz gemessen. Unter Ketamin nahm die Rindendurchblutung und zugleich die Urinproduktion ab. Die Veränderung der Nierendurchblutung

hatte keine Parallelität zur Blutdruckänderung beider Medikamente. Nach Ansicht der Autoren scheint im Hinblick auf die Nierendurchblutung Thalamonal besser zu sein als Ketamin.

IV. Propanidid

a. Wirkung auf die Niere

Der Einfluß von Propanidid auf die GFR, RPF Urinausscheidung und Elektrolytausscheidung wurden von Bihler et al. (6) an 8 Patienten (alter 53 bis 79 Jahre) mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Sie beobachteten eine vermehrte Urinausscheidung im Mittel um 23% während der Anaesthesie im Vergleich zum Ausgangswert. Die Mittelwerte von Inulin und PAH-Clearance der 8 Patienten blieben konstant während der Propanididanaesthesie, obgleich 4 von ihnen verminderte GFR und RPF Werte hatten. Sofort nach der Anaesthesie fiel die GFR und RPF auf 90% des präoperativen Ausgangswertes. Die Autoren beobachteten ferner während der Anaesthesie eine vermehrte Na,Ka und eine verminderte Phosphatausscheidung, während dessen die Kaliummenge im Urin konstant blieb. Sie kamen zu der Ansicht, daß Propanidid im Vergleich mit anderen Narkotika eine verhältnismäßig geringe depressive Wirkung auf die Nierenfunktion ausübt.

Vergleichende R_{est}-N Untersuchungen vor und nach Propanididnarkosen führten P. Maaß und A. Kiddes (48) an 100 Patienten durch, die sich kurzdauernden gynäkologischen Eingriffen

unterzogen. Neben anderen Untersuchungen wurde vor der Narkose und am 3 Tag danach der Rest-N bestimmt. Wesentliche Steigerungen der Reststickstoffwerte konnte nicht beobachtet werden.

Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Pentotal und Propanidid auf die Nierenfunktion an erwachsenen Bastardhunden wurden von Lübke et al. (45) durchgeführt. Zur Untersuchung der Nierenfunktion bedienten sie sich der ^{131}J -Hippuran und des Isotopennephrogramms 1. Nach Narkoseeinleitung mit Pentotal wurden nach 15 Minuten 15 mg/kg Kg Propanidid injiziert. Es erschienen pathologische Nephrogramme wie bei einem Harnabflußhindernis, daß jedoch nicht in Frage kam. Weitere Untersuchungen zeigten, daß diese Veränderungen des Isotopennephrogramms allein unter Pentotal nicht auftraten und die Schwere der Veränderungen am Nephrogramm abhängig von der zeitlichen Differenz der Verabfolgung von Barbiturat und Propanidid war. Es ließ sich sogar durch simultane Injektion von Propanidid und Thiopental ein kompletter Ausflußstoff für ^{131}J -Hippuran erzielen. Mit zunehmender Inaktivierung der Pharmaka im Stoffwechsel konnten sie eine Normalisierung der Isotopennephrogramms beobachten. Die arteriellen Blutdruckwerte lagen in Bereichen, die noch eine einwandfreie Harnbereitung gewährleisteten, wie auch die Messungen der Urinproduktion zeigten. Die Autoren kam zu der Ansicht, daß es durch die für die praktische Anaesthesie ungewöhnliche Kombination

Thiopental-Propanidid zu Beeinträchtigungen des tubulären Transportsystems kommt, die allein durch Clearanceuntersuchungen nicht faßbar sind. In diesem Zusammenhang wiesen sie darauf hin, nach Methoden zu suchen, die das Verhalten des tubulären Transportes beschreiben.

D. Inhalationsanaesthetika

I. Cyclopropan

a. Wirkung auf die Niere

1951 wurden vergleichende Untersuchungen von Habief und Mitarbeiter (33) über die Einwirkung von Cyclopropan, Äther und Thiopental auf die Nierenfunktion und Urinausscheidung durchgeführt. So führte die Cyclopropannarkose unmittelbar oder kurz nach Narkoseeinleitung zu einer starken Herabsetzung der glomerulären Filtrationsrate, des effektiven Nierenplasmastroms (PAH-Clearance) und der Urinausscheidung. Bei einigen Patienten kam es zu einer vollständigen Einstellung der Urinproduktion. Die glomeruläre Filtrationsrate, die unter Cyclopropan auf 53%, und die PAH Clearance, die auf 37% des präoperativen Kontrollwertes abgefallen war, erreichte kurz nach Narkoseende wieder die Ausgangswerte.

1966 berichteten Deutsch und Mitarbeiter (26) über den Einfluß von Cyclopropan auf die Nierenfunktion. Die Studie umfaßte 9 gesunde Versuchspersonen. Um optimale Versuchsbedingungen zu gewährleisten, waren die Probanden gut hydriert, erhielten keine Prämedikation und wurden keinem operativen Eingriff unterzogen. Zur Erzielung eines steady state wurden jegliche Veränderung der Körpertemperatur, der Ventilation, der Cyclopropankonzentration sowie der Inulin- und PAH Konzentration im Blut vermieden. Unter diesen

Bedingungen kam es zu einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate auf 61% und des effektiven Nierenplasmastroms auf 58% des Kontrollwertes. Die Zunahme des errechneten intrarenalen Gefäßwiderstand betrug 84%. Diese Ergebnisse lassen eine Vasokonstriktion sowohl der afferenten als auch der efferenten Arteriolen vermuten, die im Einklang mit der erhöhten sympathischen Aktivität unter einer Cyclopropannarkose stehen. Die Beobachtung eines erhöhten Plasma-Renin-Spiegels unter Cyclopropan läßt eine mögliche Rolle des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems in der Beeinflussung der Nierenpartialfunktion durch Cyclopropan vermuten. Der starke antidiuretische Effekt von Cyclopropan konnte partiell durch Äthanol aufgehoben werden.

II. Lachgas

a. Metabolismus und Biotransformation

Über den Metabolismus des Lachgas ist fast nichts bekannt. Da zu erwarten ist, daß als Metabolite Nitrate und Nitrite auftreten, ist es äußerst schwierig. In einem an Stickstoffverbindungen reichen System quantitative und qualitative Untersuchungen durchzuführen. Außerdem erlaubt das N_2O Molekül keinerlei radioaktive Markierungen, so daß auch über diesen Weg kein Aufschluß über den Metabolismus zu finden ist. Jedoch biochemisch inert ist N_2O wahrscheinlich nicht, da, Reaktion im retikuloendotheliale System im Gegenwart von

von N_2O ablaufen. Zu erwähnen wäre noch, daß eine Biosynthese von N_2O in Mikroorganismen nachgewiesen werden konnte. (76)

b. Wirkung auf die Niere

Deutsch et al. (25) untersuchten das Verhalten von GFR, (Inulin Clearance) PAH Clearance, Urin, Kalium und Natrium-ausscheidung vor und während einer Anaesthesie mit Thiopental, N_2O plus O_2 und Relaxantien. Ein wichtiger Teil der Arbeit bestand darin, den Einfluß der einzelnen verwendeten Pharmaka auf die Nierenfunktion zu erfassen. Dabei zeigte sich, daß unter der Prämedikation mit Morphium und Atropin die GFR um 19% und die RPF um 8% sank, ohne daß die Wasserbilanz verändert wurde. Nach Administration von Thiopental, N_2O und Relaxans fiel die GFR um weitere 23% und die RPF um 11% ab. Ein Ansteigen des errechneten renalen vaskulären Widerstands wurde beobachtet der eine Zunahme der Vasokonstriktion der renalen arteriolen während der Anaesthesie wahrscheinlich macht.

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Halothan- O_2 und Halothan- N_2O , O_2 Gemischen auf die Nierenfunktion stellten Miller et al. (55) an. Die eine Gruppe erhielt auf 4 Liter O_2 pro min und 2 Vol.% Halothan, die andere O_2 N_2O in Verhältnis zu 1 zu 3 bei 2% Volumenanteile

Halothan. Die glomeruläre Filtrationsrate fiel bei der Halothan-O₂-Gruppe auf 78%, bei Halothan-Lachgas auf 69% des präoperativen Wertes, die PAH-Clearance dagegen unter Halothan Sauerstoff auf 81%. Halothan mit Lachgas deprimierte weniger und hatte nur einen Abfall auf 92% zu verzeichnen. Groß war der Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Urinausscheidung, die bei Halothan-O₂ auf 81% fiel, sich bei Halothan-Lachgas-O₂ aber um nahezu die Hälfte verminderte.

Mazze et al. (51) vermuten eine direkte Wirkung von Anaesthetika auf die renale Tubulusfunktion.

Die Autoren konnten unter Lachgas eine Zunahme des Natriumtransportes in der isolierten Krötenblase nachweisen, während Halothan entgegengesetzt wirksam ist.

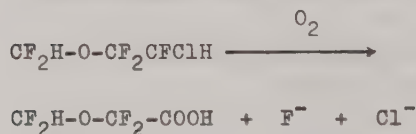
III. Enflurane

a. Metabolismus und Biotransformation

Holaday et al. (19) stellten bei Untersuchungen an 7 Patienten zur Aufklärung des Metabolismus von Ethrane fest. Insgesamt 85,1% des absorbierten Ethranegases ließen sich wieder nachweisen: 82,7% $\pm$ 18,8% als unverändertes Ethrane in der Ausatemungsluft, 2,4% als nicht gasförmige fluoriierte Metabolite im Urin. 0,5% des im Urin

gefundenen Fluors waren in anorganischer, 1,9% in organischer Form ausgeschieden worden.

Nach Meinung von Van Dyke (77) handelt es sich bei der Fluorabspaltung von Ethranemolekül um das β -ständige Fluoratom des Äthylrestes. Nach seinen Vorstellungen läuft die Reaktion folgender Maßen ab:



Es ergaben sich gewisse Ähnlichkeiten mit dem Abbau des Methoxyflurans. Bei Spaltung der Ätherbindung resultieren höhere Konzentrationen an anorganischen Fluoriden, da Fluorionen auf beiden Seiten der Äthersauerstoffbrücke freigesetzt würden. Es entstünden dabei 4 Mol anorganischen Fluorids pro Mol metabolisierten Enfluranes. Da man aber nur kleine Werte für anorganischen Fluor gefunden hatte, ist dieser Weg des Metabolismus als sehr langsam verlaufend anzusehen.

Ein Maximum der postnarkotisch im Urin ausgeschiedenen anorganischen Fluoridmenge wurde nach 7 Stunden erreicht, die maximale Ausscheidung der organischen, fluorierten Metabolite erfolgte am zweiten Tag. Die Urinausscheidung des organischen Fluorids folgte einer

Exponentialfunktion mit einer Halbwertszeit von 1,55 Tagen. Für die fluorierten Kohlenwasserstoffmetabolite ergab sich eine Halbwertszeit von 1,69 Tagen. Die Exhalation unveränderten Ethranes folgte einem dreifachen Exponentialabfall mit Halbwertszeiten von 17,8 Minuten, 3,2 und 36,2 Stunden.

b. Wirkung auf die Niere

Unter Ethrane waren keine Beeinflussung der Natriumresorption feststellbar. Die renale Konzentrationsfähigkeit wurde postoperativ in den ersten 6 Tagen nicht verändert (32) selbst bei hohen Dosen des Inhalationsnarkotikums. Oligurie oder Polyurie wurden nie beobachtet (43).

Mazze et al. äußerten in einem Case Report den Verdacht auf eine mögliche Nierentoxizität durch Enflurane bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung. In dem Report ging es um eine 24 jährige Patienten, die wegen einer chronischen Glomerulurnephritis vor einigen Jahren eine Niere transplantiert bekommen hatte. Bei einem neuerlichen Eingriff, wurde eine Ethranenarkose gewählt, wonach es postoperativ zu einem volligen Nierenfunktionsausfall kam. Die Autoren führten die auftretende Dysfunktion auf die durch den Metabolismus von Enflurane entstehenden Fluoride zurück. Sie räumten allerdings ein, daß Enflurane in wesentlich geringerem Maße zu anorganischem

Fluorid metabolisiert wird als Methoxyfluran. Jedoch könnte Ihrer Meinung nach bei hochgradig vorgeschädigten Nieren und Transplantationen den anfallenden anorganischen Fluoriden beim Enfluraneabbau eine Bedeutung zukommen.

IV. Isofluran

a. Wirkung auf die Niere

Über den Metabolismus von Isofluran und seine Wirkung auf die Niere des Menschen erschien 1974 eine Arbeit von Mazze et al. (53). Er untersuchte an 9 chirurgischen Patienten intra- und postnarkotisch den Metabolismus von Isofluran und dessen Auswirkung auf die Nierenfunktion. 6 andere Patienten dienten als Kontrollgruppe und erhielten Halothan. Isofluran wurde in geringem Ausmaße zu anorganischem Fluorid metabolisiert mit einer Maximalkonzentration im Serum von $4.4 \pm 0,4$ u/ml, die 6 Stunden nach Beendigung der Anaesthesie gemessen werden konnte. Dosisabhängige Zunahmen der anorganischen und organisch gebundenen Fluoride wurden im Urin festgestellt. Unter vergleichbaren Anaesthesiebedingungen stellten die Autoren fünf bis zehn Mal mehr organische Fluoridmetabolite unter Halothan fest. Die postnarkotische renale Funktion und das Ansprechen auf Vasopressin fiel in beiden Gruppen normal aus. Die während der Narkose aufgetretene Depression der renalen Durchblutung (51% des Ausgangswert) GFR (63% D.A.) und

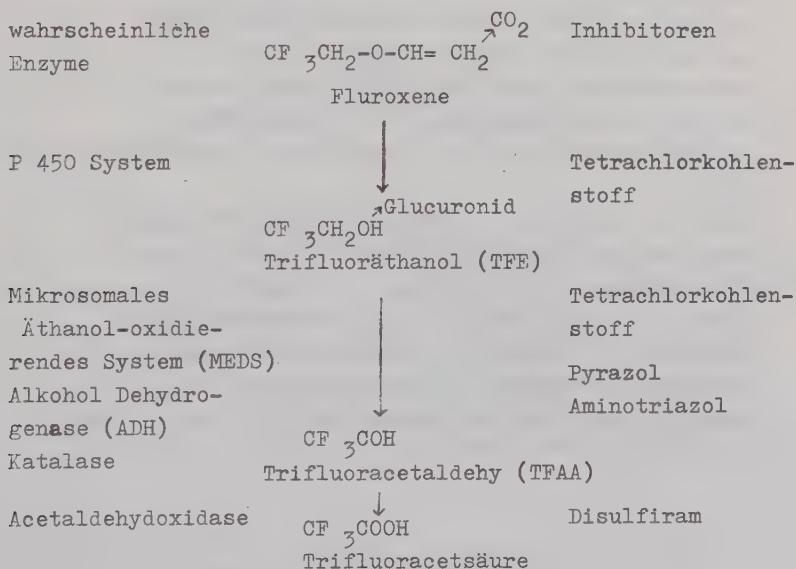
Urinausscheidung (34% D.A.) unter Isofluran entsprach weitestgehend dessen, was sie unter Halothan gesehen hatten. Nach Meinung der Autoren ist der Abbau des Isoflurans zu anorganischem Fluorid zu unbedeutend, um eine renale Funktionstörung hervorzurufen.

V. Fluroxene

a. Metabolismus und Biotransformation

In einer 1971 veröffentlichten Arbeit berichtet Cohen (20) über den Metabolismus von Fluroxene bei der Maus und beim Hund. Als Metaboliten von C^{14} -markiertem Fluroxen wurden Trifluoräthanolglucuronid, Trifluoracetsäure und $^{14}CO_2$ gefunden (12).

Fluroxene Biotransformation



b. Wirkung auf die Niere

Es wurden keinerlei nachteilige Auswirkungen auf die Niere berichtet. Die Harnstoff-Clearance im Anschluß an eine Fluroxenenarkose läßt genauso wenig oder gar keine Veränderung erkennen wie bei den meisten anderen Anaesthetika. (31)

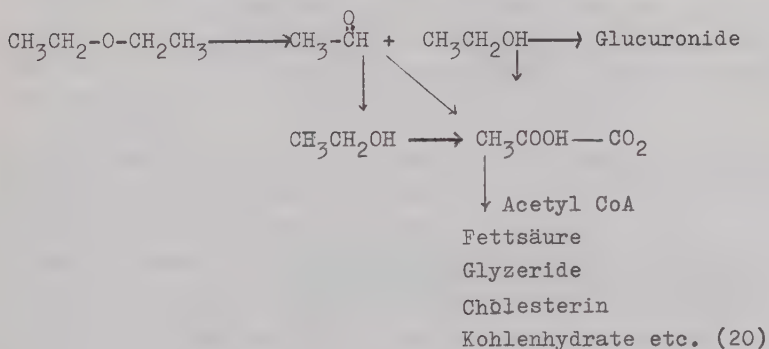
VI. Äther

a. Metabolismus und Biotransformation

Die Grundlegenden Arbeiten zur Aufklärung des Metabolismus von Äther stammen von Haggard und Van Dyke. ;924 fand Haggard bei Untersuchungen an Hunden über Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Diäthyläther, daß 87% der verabreichten Ätherdosis wieder ausgeatmet wurden. Die fehlenden 13% führte er auf Ungenauigkeiten in der Methodik zurück. Außerdem stellte sich heraus, daß die Dauer der Narkose diese Prozentzahlen nicht beeinflusst. Damals schloß er aus diesen Ergebnissen, daß Diäthyläther im Körper chemisch nicht verändert wird.(61) (76)

Nach den Versuchen von Van Dyke 1964 (74) mußte diese Meinung revidiert werden. Er hatte Ratten C¹⁴ markierten Diäthyläther intraperitoneal verabreicht und konnte in der Ausatemungsluft innerhalb 24 Stunden fast 4% der verabreichten radioaktiven Substanz metabolisiert zu CO₂ wiederfinden. Außerdem akkumulierten in der gleichen

Zeitspanne 2% der radioaktiven Substanz als Metabolite im Urin. Die Spaltung von Äther und Peptidbindungen (O-Desalkylierung und N-Desalkylierung) war schon seit längerer Zeit bekannt. Man nahm daher eine enzymatische Spaltung der Ätherbindung an (20), wie sie in vitro unter der Katalyse von mikrosomalen Leberenzymen unter Bildung von Acetaldehyd und Äthanol möglich war (78). Beide Substanzen können schnell im intermediären Stoffwechsel zu CO_2 und Wasser oxidiert werden. Um die „in-vivo-Metabolite“ von Diäthyläther trennen und identifizieren zu können, wurden nach vorheriger intravenöser Gabe von radioaktiv markiertem Äther Radiochromatographien an Dünnschnittpräparaten und Massenspektrometriën durchgeführt. Es fanden sich: C^{14} markierte Fettsäure, Cholesterin, Mono-, di und Triglyzeride. Diese Ergebnisse unterstützten die Annahme, daß das aus dem Diäthyläther freiwerdende C^{14} -Acetat in den Acetatpool des intermediären Stoffwechsels eingeht und so mit zum Aufbau verschiedener Stoffklassen Verwendung findet (20). Folgendes Schema möge den Metabolismus von Diäthyläther aus heutiger Sicht veranschaulichen:



a. Wirkung auf die Niere

Rosenmann et al.(66) gelang es mit der Immunoinfusionstechnik nierenspezifische Antigene im Urin nachzuweisen. Da der Nachweis organspezifischer Antigene im Urin als beweisend für einen parenchymatösen Schaden angesehen wird, nahmen die Autoren eine Nierenschädigung durch Diäthyläther an, sei es auch nur von geringem Ausmaß und voll reversibel.

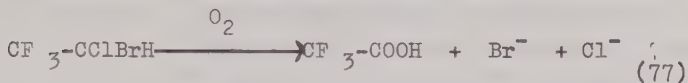
GFR Untersuchungen unter Äthernarkosen (33) zeigten eine Verminderung um 45% und PAH Clearance Abnahme um 52% gegenüber präoperativen Kontrollwerten. Jedoch waren die Ausgangswerte postoperativ schnell wieder erreicht (71). Einen Grund für die herabgesetzte Nierenleistung sah man zum Teil in der vermehrten Wasserabgabe durch die Haut im Rahmen einer allgemeinen Sekretionsteigerung (69). Ein geringer Prozentsatz des Äthers wird mit dem Harn ausgeschieden, so daß durch eine vorübergehende Reizung der ableitenden Harnwege zwei bis drei Tage lang postoperativ Erythrozyten und Eiweiß im Harn gefunden werden können.

VII. Halothan

a. Metabolismus und Biotransformation

Die ersten Untersuchungen zur Aufklärung des

Metabolismus von Halothan wurden mit isoto-
markiertenverbindungen durchgeführt. Verwendet
wurden C^{14} Atome in eins und zwei Stellung sowie
Cl 36. Man fand als Metabolite: Die Trifluoressigsäure,
Bromid, Fluorid und CO_2 . Die Kohlenstofffluorbindung
 F_3C^- , vor einigen Jahren noch für Metabolisch
völlig inert angesehen (78), wird in geringen
Umfang gespalten, wobei relativ wenig $CO_2 <$
1% gebildet wird (20). Unter Vernachlässigung
dieser quantitativ unbedeutenden Reaktion
stellt sich der Metabolismus von Halothan
aus heutiger Sicht so dar:



Diese Reaktion konnte in vitro an Leberschnitten
verfolgt und in vivo bei einigen Spezies, einschließlich
des Menschen, dargestellt werden. Interessanter
Weise lag die Umwandlungsrate von Halothan zu
Trifluoracetat und Bromid weit höher, als bei den
anderen Spezies. (77).

Rehder et al. (61) fanden innerhalb von 24 Stunden
16-20% der verabreichten Halothandosis als
Metabolite vor; Cascorbi et al. (16) sogar 25%,
wohingegen Ratten nur 2 bis 4% der Halothandosis
umbauen konnten. Die Deshalogenierung der Chlor
und Bromatome soll nach Berichten von Cohen und
Mitarbeiter (20) durch mikrosomale Leberenzyme
katalysiert werden unter Anwesenheit von NADPH
und O_2 . Diese Reaktion soll leicht und schnell
vorsicht gehen. Atallah und Mitarbeiter (1)
führten am Menschen während und nach einer Halothannarkose

Bromidspiegelbestimmungen im Blut durch. Nach einem initialen Anstieg der Bromidproduktion während der ersten 20 Minuten sank der Spiegel wieder ab, ohne jedoch den Ausgangswert zu erreichen. Bis zum Ende der Narkose blieb die Bromidkonzentration konstant, um postnarkotisch auf vorher nie erreichte Höhe anzusteigen.

Als Hauptmetabolit des Halothans muß jedoch bei Menschen die Trifluoressigsäure angesehen werden (62). Nach oxidativer Dechlorierung und Debromierung entsteht als Primärmetabolit Trifluoräthanol, der dann weiter über die Stufe des Aldehyds zur entsprechenden Carbonsäure oxidiert werden kann. Daß Trifluoräthanol kein End-, sondern ein Zwischenprodukt des Halothanmetabolismus beim Menschen darstellt, wurde bewiesen von Cascorbi und Blake (17). Sie fanden 80% von C^{14} markiertem Trifluoräthanol im Urin von zwei Freiwilligen als Trifluoressigsäure wieder. Die Reaktion Trifluoräthanol zur Trifluoracetaldehyd wird wahrscheinlich durch eine Alkoholdehydrogenase katalysiert. Ein Beweis dafür ist die Verhinderung dieses Übergangs durch 4 Jodpyrazol, daß die Alkoholdehydrogenase hemmt. Die Reaktion Trifluoracetaldehyd zu Trifluoressigsäure scheint durch die Xanthinoxidase katalysiert zu werden. Da der Inhibitor dieses Enzyms, Allopurinol, die Toxizität von Trifluoräthanol und Trifluoracetaldehyd, aber nicht von Trifluoressigsäure potenziert (67). Ort des Metabolismus ist die Leber, Die am Metabolismus beteiligten Enzymsysteme finden sich in den

endoplasmatischen Retikulummembranen und in den Mikrosomen der Leberparenchymzellen. (75) Zur Frage der Enzyminduktion: Mit Phenobarbital vorbehandelte und halothannarkotisierte Ratten zeigten einen zweifachen Anstieg der Bromidausscheidung im Urin gegenüber einer Kontrollgruppe und eine erhöhte Geschwindigkeit der Dechlorierung von Halothan (20). Cascorbi und Mitarbeiter (16) untersuchten die Biotransformation von C^{14} markiertem Halothan an Anaesthesisten und einer Vergleichgruppe aus Pharmazeuten. Sie fanden daß berufliche Exposition gegenüber Halothan, die Biotransformation beim Menschen zu steigern vermag.

a. Wirkung auf die Niere

Erstmals wurde Wirkung von Halothan 1950 von Blackmore et al. (11) an Hunden untersucht. Bei einer Konzentration von 2 Vol.% zeigte sich ein signifikanter Abfall der GFR und RPF unter gleichzeitigem Absinken des Blutdrucks nach Verminderung der Halothankonzentration auf 1,5 Vol.% kehrten RPF und GFR wieder auf den Ausgangswert zurück, gleichzeitig stieg der Blutdruck an. Im Gegensatz dazu blieb die Urinausscheidung auch bei 1,5Vol.% Halothan stark erniedrigt. 10 Minuten nach Ende der Narkose nahm die Urinausscheidung ständig zu und erreichte wieder den Kontrollwert. Außerdem sanken unter 2 Vol.%iger Halothankonzentration Natrium und Chlorid-ausscheidung, während die Kaliumexkretion zunahm.

An fünfzehn Kindern untersuchte Bihler (5) den Einfluß

auf die GFR, RPF und Elektrolytausscheidung. Es handelte sich um urologische Eingriffe. Der Harnfluß war während und nach der Narkose beträchtlich. Die endogene Kreatininclearance fiel ab, erreichte präoperative Werte am 1. postoperativen Tag. Unter der Narkose stellte sich eine verminderte Natrium und Chloridausscheidung ein. 1/5 der Kinder zeigten während und nach der Narkose eine verminderte Kaliumexkretion, 4/5 dagegen eine zunehmende Exkretion.

Ähnliche Untersuchungen führten Mazze et al. (52) mit zwei verschiedene Halothankonzentration an 6 Patienten durch. Durch Prämedikation mit Morphinsulfat und Skopolamin waren die Versuchsbedingungen jedoch modifiziert. Urinausscheidung GFR, effektiver RPF und Natriumexkretion waren bei allen Patienten, sowohl bei der niedrigen (0,5 bis 1 Vol.%) als auch bei der hohen (1,2-1,3 Vol.%) Halothankonzentration herabgesetzt. Urinausscheidung und Natriumexkretion fielen unter oberflächlicher Narkose auf 43%, bei tiefer Narkose auf 38% des präoperativen Wertes ab. Die GFR sank auf 72% bzw. 56% der effektiver RPF auf 60 bzw. 48%.

Deutsch und Mitarbeiter (24) benutzten bei einer Studie Versuchspersonen, die weder prämediziert, noch operiert wurden, um fremde Einflüsse nach Möglichkeit ausschließen zu können. Zusätzlich zur Halothannarkose wurde Äthanol i.v. zur Hemmung des andiuretische Hormons zu geben. Die dadurch erzielten Urinvolumina erlauben genauere Clearancebestimmung. Unter diesen Bedingungen sank die GFR unter Halothannarkose auf 81% des Ausgangswertes,

der effektive Nierenplasmastrom um 38%. Als Zeichen intrarenalen Vasokonstriktion unter Halothan werteten die Autoren einen Anstieg des errechneten intrarenalen Gefäßwiderstand um 41% und der Filtrationsfraktion um 28%.

Demgegenüber fanden Ahlgren und Trägardt (2) am Hund im Angiogram eine Dilatation der renalen Präarteriolen unter Halothannarkose.

Nadjmabadi und Huse (57) stellten mit Hilfe von PAH Halbwertszeitbestimmungen eine Verminderung der Nierendurchblutung um 26% fest. Der Vorteil dieser Methode liegt in der Unabhängigkeit von der Urinausscheidung. Proportional zur Einschränkung der Urinproduktion stieg das spezifische Gewicht des Harns an.

Über vergleichende Untersuchungen zur Halogenbestimmungen unter Halothannarkosen siehe Kapitel Methoxyfluran.

Untersuchungen über die Wirkung einer Halothananaesthesie auf die tubuläre Funktion am Menschen führten 1965 Miller et al. durch. Sie wiesen darauf hin, daß die Bestimmung der GFR und der maximalen tubulären Sekretion eine adäquate Methode darstellt, um die Wirkung von Halothan auf das Nierenparenchym zu beurteilen. Ihrer Meinung nach gibt es Hinweise, daß Halothan eine direkte Hemmung des renalen, tubulären Transports verursacht. Jedoch konnte die Rolle der Hypotension nicht völlig abgeklärt werden. Weiter gibt es Anhalt dafür, daß auch die GFR durch Halothan vermindert wird unabhängig vom systolischen oder diastolischen Blutdruck.
(56)

VIII. Methoxyfluran

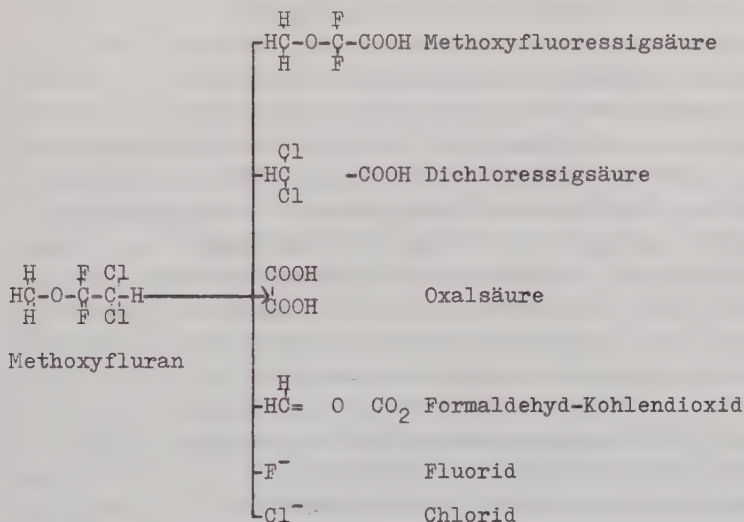
a. Metabolismus und Biotransformation

Grundlegende Arbeiten über Methoxyfluran und Biotransformation des Methoxyflurans wurden von Van Dyke(75), Chenoweth und der Arbeitsgruppe um Holaday veröffentlicht. 1964 gelang es Van Dyke mit Hilfe der C^{14} Methode die Leber als Ort des Metabolismus von Methoxyfluran zu erkennen. Sie stellten fest, daß die Ätherbindungen gebrochen werden konnten, denn C^{14} markiertes CO_2 erschien in der Ausatemluft (2% in 24 Stunden). Außerdem konnten vier verschiedene Urinmetabolite (48% in 24 Stunden) unterschieden werden. Jedoch war es zu jenem Zeitpunkt nicht möglich, diese zu identifizieren. Für die Ätherspaltung und die Dechlorination machten Van Dyke und Chenoweth (75) zwei verschiedene Enzymsysteme des endoplasmatischen Retikulums verantwortlich.

Holaday und Mitarbeiter fanden ebenfalls mit Hilfe der C^{14} Markierung, daß der Abbau von Methoxyfluran sofort mit der Exposition beginnt und 9-12 Tage anhält. Die Autoren identifizierten als Produkte der Biotransformation: CO_2 , Fluorid-Ionen, Dichloressigsäure und Methoxyfluoressigsäure (38). 29-35% des absorbierten Methoxyflurans wurden unverändert wieder ausgeschieden. 7-21% unterlagen der Spaltung der Ätherbindung, wobei CO_2 , Fluorid-Ionen und Dichloressigsäure entstanden. Eine größere

Fraktion wurde dechloriert und zur Methoxyfluoressigsäure oxidiert, die unverändert über die Niere ausgeschieden wurde.

Folgendes Schema veranschaulicht die heutige Auffassung des Metabolismus von Methoxyfluran (15):



b. Wirkung auf die Niere

1. Bericht über Anaesthesie ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion

V. Weiss und Carlini (79) führten bei 20 gynaeceologischen Patienten eine Methoxyfluran-anaesthesie für abdominale Hysterektomie durch. Methoxyfluran- und Fluoridkonzentration wurden im arteriellen Blut während der Narkose bestimmt und die Nierenfunktion mittels prä- und postoperativer Kontrollen von Reststickstoff, Kreatinin, Osmolarität und Blutelektrolyten geprüft. Sie balancierten Flüssigkeitsein- und ausfuhr. In den ersten 5 postoperativen Tagen maßen sie die Fluoridkonzentrationen von 12 Stunden-Harnen, und von 24 Stunden-Harnen wurden die Elektrolyte bestimmt und die Kreatininwerte berechnet. Sie konnten weder klinisch noch laboratoriumsmäßig eine Nierendysfunktion beobachten. Die Fluoridkonzentrationen waren niedriger als solche, die man gewöhnlich mit einer Toxizität in Zusammenhang bringt. Die Methoxyflurankonzentration im arteriellen Blut waren niedriger als in früheren Berichten. Es handelte sich um eine randomisierte Studie mit zwei Gruppen.

Klinische und Laboruntersuchungen führten M. Rosen et al. (65) bei 32 Frauen zum Ausschluß einer Urelithiasis durch, die länger als eine Stunde mit Untersuchungen 0,35 Vol.% Methoxyfluran inhaliert hatten. Die Inhalation erfolgte während der Geburt und die Untersuchungen wurden 4-6 Jahren danach angestellt. 25 Frauen unterzogen sich einem

intravenösen Urogramm, bei 4 Frauen machten sie eine abdominale Übersichtsaufnahme. Keine von ihnen zeigte einen Anhalt für Kalkulusbildung. Man nahm dieses als einen Hinweis dafür, daß unter geburtshilflicher Methoxyflurananalgesie mit 0,35 Vol.% keine Nierenschäden zu erwarten waren.

Cousins et al. (21) fanden **keinerlei** Veränderung der Nierenfunktion in einer randomisierten, prospektiven, Studie von 10 Patienten, die mit kleinen Dosen Methoxyfluran für kardiopulmonare Bypass-Operationen anaesthetisiert wurden. Die mittlere arterielle Konzentration des Methoxyfluran betrug $7,8 \pm 1,0$ mg /100ml. Die Ergebnisse verglichen sie mit denen einer ebenfalls 10 Patienten umfassenden Kontrollgruppen die mit Morphin/Halothan anaesthetisiert wurden. Obwohl die mittlere Höchstkonzentration an organischen Fluoriden, von $1,7 \pm 0,3$ umol/L auf $45,7 \pm 4,2$ umol/L anstieg, betrug sie nur 25 bis 50% derjenigen, die anfangs gefunden wurde, um renale Dysfunktion hervorzurufen. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, daß eine renale Dysfunktion nach Methoxyfluran dosisabhängig sein dürfte.

Im Februar, 1974 veröffentlichten die Autoren Saarnivaar und P.H. Rosenberg (68) eine Arbeit über kardiorespiratorische und renale Wirkungen von Methoxyfluran bei Mittelohroperationen. Die Studie umfaßte 25 Patienten, die, abgesehen von dem Ohrbefund, gesund und noch unbehandelt waren. Während der postoperativen Phase stieg die Fluoridkonzentration im Harn beträchtlich an, während die Oxalsäurekonzentration im Harn unverändert blieb. Das spezifische

Harngewicht und die Osmolarität stiegen im Vergleich zu ihren präoperativen Werten deutlich an. Die Konzentration des Serumkreatinin zeigte Anstiegsneigungen, jedoch innerhalb normaler Grenzen. Bei Abwesenheit von Hyperosmolarität, Hypernatriämie, Hyperkaliämie (Serum), erhöhtem Hämatokritwert oder klinischer Dehydration konnten jedoch keine eindeutigen Anzeichen für eine gestörte Nierentätigkeit nachgewiesen werden.

T. Oyama und K Kimura (59) untersuchten die Auswirkungen einer balancierten Anaesthesie mit Methoxyfluran auf die postoperativ Nierenfunktion bei 21 Patienten. Die folgenden Laboruntersuchungen wurden während einer Woche nach der Operation ausgeführt: Serum : Elektrolyte, Osmolarität, Rest-N, Harnsäure, Kreatinin, Glukose, GOT; Harn: Menge, spezifisches Gewicht, Elektrolyte, Osmolarität, Harnstoff-N, Kreatinin, Glukose, Eiweiß und Sedimente. Es ergab sich eine positive Wasserbilanz mit leicht erhöhter Harn-osmolarität. Die Serum-osmolrität blieb unverändert. Ein normaler postoperativer Verlauf der Serum und Harnelktrolytwert wurde beobachtet. Rest-N und Harnstickstoff waren etwas, aber nicht abnorm erhöht. Diese Resultate zeigten nach Ansicht der Autoren, daß Methoxyfluran keine nephrotoxischen Auswirkungen bei einer balancierten Anaesthesie am Menschen hat.

Untersuchungen von Black und Keilty (10) an normalen Kindern, die 60 Minuten 0,5% Methoxyfluran inhaliert hatten, zeigten in der postoperativen Phase wohl eine auffallende Verringerung des Körpergewichtes und eine Steigerung der Harnsäure -und

der Harnstoffkonzentration im Plasma, es fehlten aber, Polyurie, Plasmahyperosmolarität, Hypernatriämie und Erhöhung des Kreatininspiegels, so daß auf eine Nierendysfunktion nicht geschlossen werden konnte. (10)

Auberger und Heinrich (3) vertraten sogar die Ansicht, daß Methoxyfluran unter den Inhalationsanaesthetika hinsichtlich der Wirkung auf die Nierenfunktion relativ günstig zu bewerten sei. Sie konnten anhand von 10 jungen, nierengesunden Frauen, die wegen einer Hüftdysplasie operiert wurden, zeigen, daß die Urinausscheidung auf 46,5%, die Glomerulärefiltrationsrate auf 80,4% und der effektive Nierenplasmadurchfluß auf 70% des präoperativen Kontrollwertes abfielen.

In einer vergleichender Studie mit Methoxyfluran und Halothan konnten Hetrik et al (35) keinen Anhalt für eine Nierendysfunktion finden. Bei 10 Patienten wurden prä und postoperativ die Fluoridspiegel im Serum und Urin bestimmt. Die Fluoridspiegel waren deutlich niedriger als jene die früher im Zusammenhang mit Nephrotoxizität gemessen worden waren.

2. Berichte, die auf eine renale Dysfunktion nach Methoxyflurananaesthesie hinweisen

Eine Studie von Robertson (64) und Hamilton an 41 Patienten, die Methoxyfluran bekommen hatten, und 8 Patienten, die mit Halothan anaesthetisiert wurden, zeigte, daß am 1. Tag nach der Methoxyfluran narkose eine signifikante Korrelation zwischen der Reduktion der Urinosmolarität und der

Methoxyflurandosis bestand. Am 1. und 2. Tag nach der Methoxyflurananaesthesie hatten die Patienten, die verhältnismäßig große Dosen bekommen hatten, signifikant geringere Urinosmolrität als jene, die kleinere Dosen empfangen hatten. Die Patienten, die hohe Konzentration an Methoxyfluran inhaliert hatten, entwickelten deutlich verminderte Urinosmolaritätswert am zweiten Tag nach der Narkose im Vergleich zu Patienten, die Halothan bekommen hatten. In einer 47 Patienten umfassenden Studie wurde nach Methoxyflurananaesthesie eine signifikante Korrelation gefunden zwischen der Methoxyflurandosis und Urinfluoridkonzentration am ersten und zweiten Tag danach. Diese Ergebnisse nahmen die Autoren für einen weiteren Hinweis dafür, daß es einen Kausalzusammenhang zwischen renaler tubulärer Dysfunktion und der gestiegenen Produktion von Fluoriden gibt, die einer Methoxyflurananaesthesie folgt. Die Autoren fanden ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen der Erhöhung der Serumharnsäure und verabreichten Methoxyflurandosen. Sie haben diese Ansicht 1974 vertreten, wo über 59 Patienten berichtet wurde, die sich kleineren allgemein chirurgischen Eingriffen in Methoxyflurananaesthesie unterziehen mußten. Die Ergebnisse verglichen sie mit einer Halothankontrollgruppe von 8 Patienten. Nach Meinung der Autoren stellt die Bestimmung der Serumharnsäurewerte einen empfindlichen Test für die distaltubuläre Funktion nach Methoxyflurananaesthesie dar.

Dosisabhängige Nephrotoxizität nach Gabe von Methoxyfluran wurde 1972 von Mazze et al. (49) demonstriert an Ratten von der Fischer 344 Art. Die

Dysfunktion war charakterisiert durch eine pitressin-resistente Polyurie, Hyponatriämie, Hyposmolarität des Serums, erhöhten Rest-N-Werten und anorganischen Fluoridkonzentrationen. Urinkalium, Natrium, Osmolarität und Harnstoffkonzentrationen waren direkt proportional vermindert zu der Methoxyflurandosis, die verabreicht wurde. Licht- und Elektronenmikroskopische Veränderungen waren am deutlichsten im proximalen Konvolut zu finden, auch hier ebenfalls dosishängig. Die Injektion von anorganischem Fluorid verursachte Veränderungen in der Nierenfunktion und Histologie ähnlich denen, die die Autoren nach der Gabe von Methoxyfluran gesehen hatten. Daraus schlossen sie, daß Methoxyfluran eine dosisabhängige Toxizität besitzt auf Grund der erhöhten Konzentrationen seines Metabolits: anorganisches Fluorid.

U. Finsterer et al. (27) befaßten sich von 1973 und 74 mit Veränderungen der Nierenfunktion beim Hund während und nach Methoxyflurannarkosen. Es wurde bei 11 Bastardhunden im Abstand von 9 Tagen je zwei fünfstündige Methoxyflurannarkosen mit der dreifachen MAC durchgeführt. Dabei fiel insbesondere eine massive Erhöhung von anorganischem Fluorid im Serum und im Urin bereits unmittelbar nach Narkosebeginn auf. Die maximalen U/P osmol-Werte im 24 stündigen Durstversuch zeigten am 3 Tag nach Narkose eine signifikante Reduktion um 20-30% gegenüber den Kontrollwerten. Als Ursache des Konzentrierdefektes nach Methoxyflurannarkose wird ein toxischer Effekt des anorganischen Fluorids auf bestimmte Partialfunktionen der Niere angesehen.

Eine zweite befaßte sich mit den Wirkungen von Natrium-

fluorid auf die Nierenfunktion des Hundes. (28)
Bei 5 weiblichen Bastardhunden wurden durch akute und chronische Belastungen mit Natriumfluorid über im Mittel 17 Tage Serumfluoridspiegel von 200-400 ueq/l erzeugt. Dabei fiel die hohe Rate der Fluoridretention auf, die im akuten und im chronischen Versuch bei 50-60% der zugeführten Menge lag. Unter der Fluoridwirkung fand sich eine Abnahme der maximalen Konzentrierfähigkeit der Niere. Weiterhin fanden sich im akuten und im chronischen Versuch negative Natriumbilanzen. Es wird vermutet, daß beim Einbau von Fluorid in das Skelettsystem Natrium im Austausch gegen andere Kationen aus den Knochen mobilisiert und renal eliminiert wird. Eine Beeinträchtigung des Glomerulumfiltrats oder der Verdünnungsfähigkeit der Niere durch Fluorid wurde nicht gefunden. Es wird angenommen, daß der Konzentrierdefekt unter der Fluoridzufuhr in erster Linie durch eine Beeinträchtigung der Wasserpermeabilität im distalen Nephron zustande kommt. Darüber hinaus muß auch eine Steigerung der Markdurchblutung diskutiert werden.

Bei der Anwendung von Methoxyfluran bei Menschen beobachteten Crandell et al. (22) in 17% der Fälle postoperativ eine Störung der Nierenfunktion. Sie war gekennzeichnet durch eine Diurese mit einem Harnvolumen von 2,5 bis 4 ltr. pro Tag bei einer negativen Flüssigkeitsbilanz und deutlichem Gewichtsverlust für 6 bis 10 Tage. Parallel dazu kam es im Blut zu einem Anstieg Na, Cl, Osmolarität und Harnstoff-N. In drei Fällen blieb der Harnstoff-N im Blut um

12, 16, und 29mg% erhöht. In den übrigen Fällen war die Nierenfunktion nur vorübergehend (10 bis 20) Tage gestört.

Mazze et al. (50) stellten bei 10 Patienten, die an mit Methoxyfluran induzierter Nierendysfunktion litten, eine erhöhte Fluoridkonzentration im Serum und anorganisches Fluorid im Urin, sowie eine deutlich erhöhte Oxalsäureausscheidung fest. Die Oxalsäure konnte als kausales Agens insofern ausgeschlossen werden, als der Typ der Nierenschädigung in diesen Untersuchungen sich von jenen durch Oxalsäureintoxikation verursachten charakteristisch unterscheiden.

Bergstand und Mitarbeiter (4) berichteten von 8 Nierentransplantationen, die wahrscheinlich durch den Einfluß der Methoxyflurannarkose gescheitert sind. Die histologische Untersuchung der Nierenrinde bei 7 dieser Patienten ergab einen Niederschlag von Kaliumoxalatkristallen, die als Ursachen der Abnahme der Nierenfunktion angeschuldigt wurden. Bei Verwendung von Halothan, Äther oder Cyclopropan zur Narkose bei Nierentransplantationen konnten die Autoren keinerlei Kristalldbildung beobachten. Sie empfahlen bei Nierentransplantationen Methoxyfluran nicht mehr zu verwenden. Andererseits konnten die gleichen Autoren bei 94 allgemein chirurgischen Eingriffen verschiedener Art keine Methoxyfluran bedingte Nierenschädigung feststellen.

E. Muskelrelaxantien

I. Pancuronium

a. Metabolismus und Biotransformation

Pancuronium leitet sich seiner chemischen Struktur nach von einem zweifach hydroxilierten Sterangerüst ab, dessen beide Hydroxylgruppen mit Acetat verestert sind. Ein Nachweis der Desacetylderivate gelang 1973 Kersten et al. (42) mit Hilfe einer Fluoreszenz-optischen Bestimmungsmethode kombiniert mit einem Dünnschichtchromatographischen Trennsystem. Mit diesem Verfahren konnten sie die Desacetylierung des Pancuroniums bei der Katze nachweisen.

1975 veröffentlichte Buzello (14) eine Arbeit über den Stoffwechsel von Pancuronium beim Menschen. Der Metabolismus des Pancuroniums unter klinischer Dosierung wurde beim Menschen bilanzmässig untersucht. Zur Analyse der Körperflüssigkeiten diente eine eigene, kolorimetrische Methode unter Verwendung von Bromphenolblau. Zur gesonderten Bestimmung der Desacetylderivate des Pancuronium aus dem Urin wurde die Kolorimetrie mit einem dünn-schichtchromatographischen Trennverfahren kombiniert. Pancuronium erreicht 1 min nach der intravenösen Injektion von 8 mg eine Konzentration im Serum um 2 $\mu\text{g/ml}$. Die Konzentrationskurve folgt einer exponentiellen Funktion und sinkt innerhalb der folgenden 3 bis 4 min auf weniger als die Hälfte dieses Wertes ab. In den folgenden 30-60 min wird die Konzentration wiederum halbiert. Danach verläuft die Kurve sehr flach, um nach 3-5

Std. die Nachweisgrenze zu unterschreiten. Die Neuromuskuläre Blockade endet spätestens nach 21/4 Std. wenn die Konzentration auf 100-300 mg/ml Serum gesunken ist. Die renale Elimination erfolgt mit einer Dauer vom wenigstens 12 Std., gemessen an der Wirkungsdauer sehr langsam. Bei grosser individueller Streuung findet man durchschnittlich die Hälfte der verabreichten Dosis im Urin wieder, und zwar zu 80% als unveränderte Substanz, 20% des renal eliminierten Anteils werden in einem langsamen Prozeß desacetyliert. Von den drei bekannten Abbauprodukten sind die beiden Monodesacetyllderivate noch neuromuskulär wirksam. Die biliäre Elimination beträgt nach 24 Stunden 5-10% der Dosis. Im Speichel, im Magensaft und in den Erythrozyten wurde Pancuronium nicht nachgewiesen. Abbauvorgänge und biliäre Elimination sind für die Wirkungsbeendigung des Pancuronium ohne praktische Bedeutung. Die Bestimmenden Grössen für die Wirkungsdauer beim Menschen sind die Verteilungsvorgänge und die renale Elimination der unveränderten Substanz.

Als Metabolite ließen sich nachweisen : Im Urin 3-Hydroxy Pancuronium, 17 -Hydroxy Pancuronium, 3,17 Hydroxy Pancuronium. Zu anderen Ergebnissen kamen P. Lübke et al. (46). Sie führten eine quantitative Bestimmung des Pancuronium spektrophotometrisch im menschlichen Urin nach der hydroxymatischen Methode durch. Es konnte gezeigt werden, daß durchschnittlich 3% des unveränderten Medikaments innerhalb der ersten 30 min nach der Injektion ausgeschieden werden. Der Rest wird wahrscheinlich metabolisiert. In der zweiten halben

Stunde fanden sie eine meßbare Pancuroniumbromid-exkretion nur bei einem von 10 Patienten. Sie betrug 3%. Diese Ergebnisse könnten für eine besondere Eignung des Pancuroniumbromids bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion sprechen. Die untere Erfassungsgrenze der Hydroxamat~~methode~~ liegt mit 4 ug/ml Meßlösung jedoch deutlich höher als die der kolorimetrischen Methode unter Verwendung von Bromphenolblau.

b. Wirkung auf die Niere

Direkte Untersuchungen über den Einfluß von Pancuroniumbromid auf die GFR und RPF sind nicht bekannt. Es sei aber verwiesen auf die Arbeiten von Deutsch et al. (25) und Habief et al, (33), wo ein gewisser Einfluß der neuromuskulär blockierenden Substanzen nicht ausgeschlossen werden konnte.

F. Lokalanästhesie

a. Wirkung auf die Niere

1972 berichteten Bromage und Gertel (13) über 28 Superclavikuläre Plexus-Anästhesien an 22 Patienten mit chronischer Erkrankung der Niere. Es wurden Lidocain, Mepivacain und Bupivacain als Lokalanästhetika benutzt. Die Latenzzeit der Anästhesie war ähnlich der an gesunden Patienten, aber die Dauer der Anästhesie war bei jedem Patienten kürzer als erwartet (38% kürzer als bei Nierengesunden). Die Verkürzung der Anästhesiedauer schien nicht mit dem Schweregrad der Anämie oder Urämie zu korrelieren.

Höhere Periduralblocks mit 2% Lidocain wurden von Kennedy et al. (41) an 20 gesunden Freiwilligen im Alter von 21 bis 43 Jahren untersucht. Epinephrin wurde der Lokalanästhetikallösung beigegeben und an 10 der Patienten angewandt. Sie untersuchten folgende Parameter: arterieller Mitteldruck, ZVD, Herzfrequenz, Herzminuten und Schlagvolumen, peripherer Gesamtwiderstand, PH, P_{aCO_2} und P_{aO_2} , GFR und ERPF. Diese Messungen wurden in 15 minütigen Intervallen wiederholt, bis die Hautanästhesie abgeklungen war. Mit Lidocain allein gab es keine signifikanten Veränderungen im kardiovaskulären System, obgleich maximale Abfälle der GFR um 9% und RPFs um 15% beobachtet wurde. Epinephrin rief durch β -Rezeptoren Stimulation

hoch signifikante kardiovaskuläre Veränderung hervor. Die maximalen Veränderungen : arterieller Mitteldruck -21%, Herzfrequenz +26%, Herzminutenvolumen +68%, Schlagvolumen +34%, peripherer Gesamtwiderstand -49%, GFR -11% und ERPF -26%. Die GFR-unterschiede in beiden Gruppen waren nicht signifikant, jedoch der größere Abfall im ERPF war signifikant, wenn Epinephrin dem Lokalanaesthetikum zugesetzt war. Als Ursach wurde das Abnehmen des arteriellen Mitteldrucks angenommen.

Bei 15 Hunden wurde von Fischer et al (29) eine Sakralblockade mit Xylocain, bei 8 Hunden mit absoluten Äthylalkohol durchgeführt und anschließend die Blasenfunktion untersucht. Die Ergebnisse stimmen mit denen einer operativen Wurzeldurchtrennung von S 1-S 3 überein: Nach Blockade sind die Kapazitäten der Blasen erhöht und die Drucke bei korrespondierenden Füllungsvolumina erniedrigt. Es wird ein Überlaufphänomen beobachtet, bei dem 80% der Auffüllung als Restharn verblieben. Eine autonome Blasenkonstriktion, die durch sympathische Innervation ausgelöst werden kann, trat in diesen Experimenten bei einem Beobachtungszeitraum von 7 Tagen nach der Blockade nicht ein.

G. Volumenersatzmittel

I. Plasmaexpander

a. Wirkung auf die Niere

K. Bihler et al. (9) untersuchten mit der thermoelektrischen Wärmleitsonde nach Hensel an 13 Bastardhunden die lokale Nierendurchblutung unter dem Einfluß von Dextran 60 (Macrodex^R 6%) nach vorheriger Entblutung (25 ml/kg Kg). Unter der Macrodex-Infusion kam es zu einer qualitativ nachgewiesenen Verbesserung der lokalen Nierenrindendurchblutung. Obwohl nach Infusionsende (Infusionsdauer 3 min) ein Rückgang der Parameter zu verzeichnen war, lagen diese am Ende der Untersuchung über dem Kontrollwert vor der Macrodex-Infusion. Die Erhöhung des arteriellen Mitteldruckes sowie die Verbesserung der lokalen Nierenrindendurchblutung unter und nach der Macrodex-Infusion konnte statistisch gesichert werden.

Bei 12 Patienten wurden von V. Hempel et al. (34) vor und nach der Infusion von 1000 ml 6% Hydroxyäthylstärkelösung (HÄS) einige Kreislaufgrößen und Nierenfunktionswerte gemessen. Es fand sich ein Anstieg des Herzzeitvolumens, des zentralvenösen Druckes und der Kreatininclearance sowie eine Senkung des Kreislaufwiderstandes und des Schockindex. Unter den Bedingungen dieser Untersuchung zeigte HÄS gute Eigenschaften als Plasmaersatz.

Jeweils 12 isolierte Rattennieren wurden unter sonst konstanten Bedingungen mit Haemaccel, 40, Pluronic-F-108 oder Hydroxyäthylstärke 60 min lang nicht rezirkulierend perfundiert. Die glomeruläre Filtrationsrate betrug bei Perfusion mit Haemaccel oder Dextran 40 in den ersten 30 min $0,58 \text{ ml} \times \text{g}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ bzw. $0,47 \times \text{g}^{-1}$ und bei Durchströmung mit Pluronic-F-108 oder Hydroxyäthylstärke $0,94 \text{ ml} \times \text{g}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ und $0,85 \times \text{min}^{-1}$. Unterschiede fanden sich auch im tubulären Na^+ -Nettotransport. Während bei Perfusion mit Haemaccel $75,4 \text{ umol} \times \text{g}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ und mit Dextran 40 $59,2 \text{ umol} \times \text{g}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ rückresorbiert wurden, betrug der Na^+ - Nettotransport bei Verwendung von Pluronic-F-108 oder Hydroxyäthylstärke $92,6 \text{ umol} \times \text{g}^{-1} \times \text{min}^{-1}$. Die beschriebenen Funktionsunterschiede zwischen Haemaccel oder Dextran 40 und mit Pluronic-F-108 oder Hydroxyäthylstärke perfundierten Nieren stimmen gut mit Ultrastrukturellen Veränderungen dieser Nieren überein. Nach Perfusion mit Haemaccel waren wesentlich stärker ausgeprägte morphologische Veränderungen als nach Durchströmung mit Pluronic-F-108 festzustellen. Die geringsten histologischen Alterationen traten nach Perfusion von Hydroxyäthylstärke auf; insbesondere fanden sich in solchen Nieren keine verdickten Basalmembranen. (30)

O'Heidenreich et al. (58) untersuchten an 14 Hunden mit experimentell hervorgerufenen hämorrhagischem Schock die Wirkung von 6%igen Hydroxyäthylstärke-lösungen und Dextran 60. Gemessen wurden außer dem arteriellen und venösen Blutdruck als wichtigste

Parameter der Nierenfunktion die Nierendurchblutung, die Creatinin Clearance als Maß für die glomeruläre Filtrationsrate, das Harnzeitvolumen und die Natrium- und Kaliumausscheidung. Bei vollständigem Ersatz des entnommenen Blutvolumens durch die beiden Plasmaersatzlösungen nahm die Nierendurchblutung gegenüber den Ausgangswerten um 50% zu, die Filtrationsrate normalisierte sich, der Harnfluß und die Kaliumausscheidung stiegen an, die Natriumausscheidung nahm geringfügig ab. Bei nur 50%igem Ersatz des entnommenen Volumens blieb die Nierendurchblutung und die Filtrationsrate auf oder unter den Kontrollwerten. Hydroxyäthylstärke und Dextran-60 erwiesen sich in diesen akuten Versuchen als ungefähr gleichwertig hinsichtlich der Wiederherstellung der Nierenfunktion.

Männliche Wistarratten überlebten einen Blutvolumenersatz mit Hydroxyäthylstärke oder Dextran 60 bis zu einem Hämatokritwert von 20% ohne signifikante Abweichungen des Blutvolumens von den Ausgangswerten. Am 14. Tage nach dem Blutaustausch lagen die Blutwerte praktisch wieder im Bereich der Norm. In einer zweiten Versuchserie betrug die 48 Stunden Überlebensrate nach einem Entblutungsschock von 60 min Dauer 100%, wenn das Entblutungsvolumen retransfundierte oder durch das gleiche Volumen Hydroxyäthylstärke oder Dextran 60 ersetzt worden war, dagegen nur 10% in der Gruppe ohne Behandlung. Die Nieren waren in beiden Versuchserien lichtmikroskopisch unauffällig. Aufgrund der vorliegenden Befunde erweist sich die

Hydroxyäthylstärke als ein dem Dextran 60 gleichwertiges Blutvolumenersatzmittel (37).

II. Serumkonserve (Biseko)

a. Wirkung auf die Niere

Albumin- bzw. Plasmaproteinlösungen **substituieren** nur eine Plasmafraktion, während Biseko einen vollständigen Plasmaersatz darstellt und gegenüber dem Nativplasma einen praktisch hundertprozentigen Schutz gegen eine Inoculationshepatitis bietet. H. Unseld et al. (73) haben bei 10 Intensivpflegepatienten mit schweren Hirntraumen und bei erhöhtem Katabolismus vor und jeweils nach Infusion von 500 ml Biseko die Nierenfunktion untersucht. Bei allen Patienten wurden die Urinausscheidung und die endogenen Kreatinin-Clearance gemessen. Bei 7 Patienten wurden zusätzlich Clearancemessungen mit ^{51}Cr -EDTA und ^{125}J -Hippuran durchgeführt. Die Infusion der Vollserumkonserve Biseko hat kurzfristig keinerlei Beeinträchtigung der untersuchten Parameter der Nierenfunktion ergeben. Sowohl die glomeruläre Filtration als auch die effektive Nierendurchblutung waren praktisch unverändert.

Diskussion

Bei den Inhalationsnarkotika liegen bisher keine Berichte über Fluroxene, Isofluran, Cyclopropan und Lachgas vor, die auf eine toxische Schädigung des Nierenparenchyms durch die Substanzen selbst oder aber ihrer Metabolite hinweisen. Im Anschluß an Äthernarkosen nachgewiesene, nierenspezifische Antigene deuten auf eine Nierenparenchymsschädigung hin, sei sie auch noch so gering und voll reversibel. Außerdem ließen sich postnarkotisch bis zu 2-3 Tagen in manchen Fällen Erythrozyten und Eiweiß nachweisen, was man als Reizwirkung des im Urin ausgeschiedenen Äther auf die ableitenden Harnwege betrachtete.

Unter Halothannarkose konnten Lymboropoulos und Salehi (79) sowohl Tierexperimentell als auch bei Nierengesunden Patienten einen leichten, jedoch reversiblen Aktivitätsanstieg der Urinfermente beobachten, der an eine temporäre, geringgradige Tubuluszellschädigung denken ließ. Histologisch zeigte sich jedoch keine Schädigung des Nierenparenchyms.

Über Ethrane liegen keinerlei nachteilige Berichte vor. Lediglich in einem Case-Report wurde die Ansicht vertreten, daß bei stark vorgeschädigten Nieren den Metaboliten von Ethrane (Fluoride) eine toxische Wirkung zugeschrieben werden muß. Bei Nierentransplantation sollte deswegen ein anderes Narkoseverfahren gewählt werden.

Eine dosisabhängige Nephrotoxizität wird dem Methoxyfluran zugeschrieben, die in 17% aller Fälle auftreten soll und 10 bis 20 Tage andauert. Charakterisiert wird die Methoxyfluranwirkung durch pitressinresistente Polyurie, Hypernatri- und Hyperchlorämie, Serumhyperosmolalität und eine Zunahme des Serum-Harnstoff-N. Die Niere verliert ihre Konzentrations- und Verdünnungsfähigkeit und die Reaktionsfähigkeit auf exogenes, antidiuretisches Hormon, was einen Tubulusdefekt wahrscheinlich macht. Angeschuldigt für diese Wirkung werden die bei dem Metabolismus von Methoxyfluran freigesetzten anorganischen Fluoride. Nach Mazze et al. verursachten Serumfluoridkonzentrationen (53) beim Menschen von 50 $\mu\text{mol/l}$ eine leichte Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit der Niere, stärkere funktionelle Einschränkungen treten bei 100 $\mu\text{mol/l}$ auf. Falls die anorganischen Fluoridkonzentration 150 $\mu\text{mol/l}$ überschreitet, kann ein dauerhafter Nierenschaden eintreten. Histologische Untersuchungen zeigten Veränderungen im proximalen Konvolut. Außerdem fanden sich in der Rinde von Transplantationsnieren Niederschläge von Kalciumoxalatkristallen. Aus diesen Gründen erscheint bei Nierentransplantation eine Methoxyflurananaesthesie nicht geeignet zu sein. Man muß aber anmerken, daß in normaler klinischer Dosierung bei nierengesunden Patienten selten Serumfluoridspiegel über 50 μmol pro liter auftreten, weswegen zahlreiche Autoren keine funktionellen Einschränkungen unter Methoxyflurananaesthesie beobachten konnten.

Bei den intravenösen Anaesthetika wie Barbiturate, Propanidid, Etomidate und Ketamin liegen keine Berichte über histologisch faßbare Veränderungen des Nierenparenchyms vor (unter klinisch üblicher Dosierung). So auch bei den Adjuvantien (Diazepam, Butyrophenone, Antihistaminika) den Muskelrelaxantien vom depolarisierenden und nicht depolarisierenden Typ und den Analgetika mit morphinähnlicher Wirkung.

Bei der Beurteilung des Einflusses von Anaesthetika auf die Nierenfunktion sollte man berücksichtigen, daß Veränderung der Körpertemperatur, Störungen im Säure-Basen-Haushalt (respiratorischer oder metabolischer Art) und mangelnde oder übermäßige Hydratation (ZVD Kontrollen wären ein guter Anhalt) die Ergebnisse verfälschen können. Hinzu kommt, daß bei Anwendung von Clearancemethoden für ausreichende Harnvolumina (je größer das Harnvolumen, desto genauer die Messung) und für eine Konstanz der Inulin- und PAH-Plasmakonzentrationen gesorgt werden muß, was oft erhebliche technische Probleme aufwirft. Außerdem sollte man die Wirkung der Prämedikation auf die Clearance nicht außer Acht lassen. Leider lassen sich alle diese Bedingungen nur selten bei Untersuchungen am Patienten erfüllen.

Hinsichtlich der Beeinflussung der Nierenfunktion zeigen die einzelnen Anaesthetika durchaus sehr unterschiedliche Wirkung. Bei den verschiedenen Formen der Kombinations- und Mononarkose finden sich eine deutliche Differenz der messbaren Parameter wie Glomerulumfiltrat (GFR), effektiver renaler

Plasmadurchfluß (ERPF) und der Nierendurchblutung sowohl der Rinde als auch des Marks. Hinzu kommt, daß schon die Prämedikation GFR und PAH-Clearanceveränderungen erzeugt (Atropin/Dolanthin führt zum Beispiel zu einer GFR-Abnahme um -19%), so daß auch sie bei einem Vergleich der Narkoseverfahren miteinander durchaus berücksichtigt werden sollte. (25)

So reduziert zum Beispiel eine leichte Anaesthetie mit O_2 -Halothan (0,5 bis 1 Vol.%) bei einer Prämedikation Skopolamin/Morphin die Urinausscheidung auf 43% des Ausgangswerts, die Natriumausscheidung auf 43%, die GFR auf 72% und den RPF auf 60%. (52)

Eine tiefe Anaesthetie mit (1,2 bis 3 Vol.% Halothan) unter gleichen Bedingungen vermindert die Urinausscheidung auf 38%, die Natriumausscheidung auf 38%, GFR auf 56% und RPF auf 48% des Ausgangswertes. Dem-gegenüber betrug die GFR unter einer O_2N_2O Halothan Narkose 69%, RPF 92% und die Urinausscheidung 50% des Kontrollwertes. (56)

Deutsch (24) fand an gut hydrierten Probanden, die weder prämediziert noch einer Operation ausgesetzt wurden. GFR-Werte von 81%, und RPF-Werte von 71% des Ausgangswertes. Er verwendete Äthanol im Dauertropf, um zu jedem Zeitpunkt ausreichende Urinvolumina zu erhalten. Die Halothankonzentration betrug im Steady-state 1,5 Vol.%.

Die Nierenfunktionswerte unter Methoxyflurananaesthesie nach einer Prämedikation mit Atropin verzeichneten einen GFR-Abfall auf 80,4% des Ausgangswertes, RPF auf 70% und Urinausscheidung auf 46,5%. Cyclopropan zeigte bei gut hydrierten Probanden ohne Prämedikation und ohne Operation eine GFR-Reduktion auf 61% und RPF auf 58% des Kontrollwerts. Äther erreichte GFR-Werte von 55% des Kontrollwerts RPF-Werte von 48%. Als Prämedikation wurde Meperidin gewählt. (33)

Unter Isoflurananaesthesie nach Prämedikation mit Morphin/Skopolamin fanden sich folgende Werte: Urinausscheidung 34%, GFR 63%, RPF 51% des Ausgangswertes.

Unter den intravenösen Anaesthetika zeigte Thiopental die stärksten Nierenfunktionsveränderungen. Nach Prämedikation mit Meperidin fiel die GFR unter Thiopental auf 67%, der RPF auf 61% des Ausgangswertes.

Zu ähnlichen Ergebnissen führte eine Narkose aus O_2N_2O Thiopental Muskelrelaxans, wobei die Patienten mit Atropin/Morphin prämediziert waren. Allerdings wurde Äthanol im Dauertropf gegeben, um ausreichende Urinvolumina für die Messung zu erhalten. Es fand sich eine GFR Abnahme nach der Prämedikation um -19% und RPF um -8%. Insgesamt ergab sich nach Einleitung eine GFR Abnahme von -42%, RPF -19% gegenüber dem Kontrollwert.

Die Nierenfunktionsproben unter Propanidid selbst bei eingeschränkter Funktion fielen erheblich günstiger aus. So fanden sich während der Anaesthesie im

Durchschnitt keine GFR und RPF Abfälle, die Urinausscheidung stieg sogar im Mittel um 23% an, jedoch fanden sich postnarkotisch GFR Verluste um -12% und PAH-Clearance Verluste um -12%. Sehr günstig liegt ebenfalls Etomidate; es handelt sich jedoch um Tierexperimentelle Untersuchungen an Hunden. Es ließ sich lediglich eine Nierendurchblutungsabnahme um 6% nachweisen, wobei der renale Gefäßwiderstand um 6% anstieg. (72)

Ketanest zeigte an alten Patienten mit schon eingeschränkter Nierenfunktion gegen Ende der Narkose einen durchschnittlichen Abfall des GFR-Wertes von 26%; für den RPF fand sich am Anfang der Narkose ein Abfall um 8%, um dann den Kontrollwert wieder zu erreichen. Diese Veränderungen der glomerulären Filtration, des effektiven Nierenplasmastroms konnten jedoch nicht statistisch gesichert werden. Auffällig war sowohl für das Verhalten der glomerulären Filtrationsrate als auch des effektiven Nierenplasmastroms, daß diese in der Regel unter dem Einfluß von Ketanest bei Patienten anstiegen oder gleich blieben, die einen extrem niedrigen Kontrollwert aufwiesen. Tierexperimentell ließ sich an Hunden unter Ketanestnarkose eine maximale Abnahme der corticalen und medullären Nierendurchblutung von 10% aufzeigen. Proportional zur corticalen Durchblutung verminderte sich die Urinausscheidung maximal um 21%. In der gleichen Studie wurde ebenfalls ein Vergleich zwischen Ketanest und Thalamonal (DHB 2,5 mg. + 0,05 mg. Fentanyl/ml.). Es zeigte sich eine Zunahme der corticalen Durchblutung um maximal 22%, die medulläre Durchblutung wurde überhaupt nicht geändert. Im Gegensatz zur

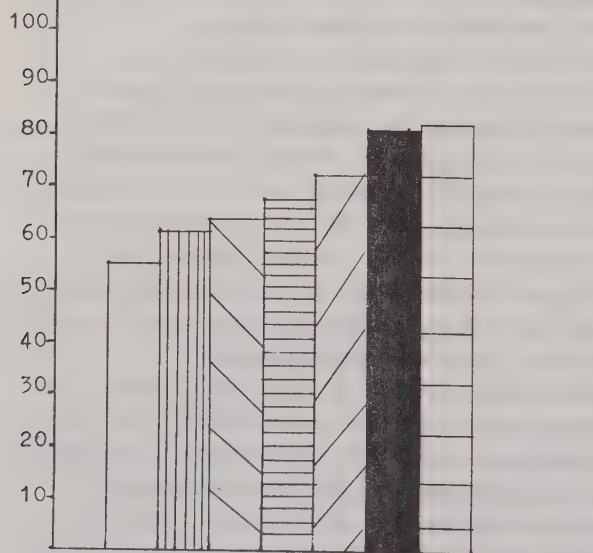
Durchblutung des Cortex nahm die Urinausscheidung um maximal 19,5% ab. Keine Veränderung der Nierendurchblutung verlief proportional den Blutdruckschwankungen.

So ist also Droperidol mit Fentanyl hinsichtlich der Nierendurchblutung günstiger zu beurteilen als Ketanest. Diese Ergebnisse wurden durch die Clearanceuntersuchung unter NLA Typ II auch bestätigt. Es wurde ein mittlerer GFR Abfall um 19% und der PAH-Clearance um 25% gemessen. Die Urinvolumina verminderten sich um 22%. Im Verhältnis zu anderen Narkoseverfahren ist die Beeinflussung der Urinausscheidung jedoch gering. (81) Zu ähnlich günstigen Ergebnissen kam ein anderer Autor bei urologischen Patienten unter NLA Typ II, wobei die endogene Kreatininclearance verwandt wurde. Es fand sich eine deutliche Verminderung von 23% bezogen auf den präoperativen Kontrollwert unter der Operation und in der unmittelbar darauf folgenden Zeit. Die Mehrzahl der Autoren betrachten die NLA als das zur Zeit günstigste Anaesthesieverfahren mit der geringsten Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Zur besseren Veranschaulichung möge eine Grafik dienen, in der ein Versuch gemacht wurde, die einzelnen Narkoseformen hinsichtlich der Nierenfunktion zu vergleichen. Jedoch sei zu erwähnen, daß durchaus unterschiedliche Untersuchungsbedingungen vorgelegen haben.

Hinsichtlich der Regionalanaesthesie (Spinal-Peridural- und Plexus-Anaesthesie) liegen nur von Periduralblocks mit 2%igem Lidocain Daten über Clearanceveränderungen vor. (41) (GFR - 9%, ERPF -15%; mit Epinephrinzusatz: GFR -11% ERPF -26%). Es sei jedoch erwähnt, daß

GFR-Vergleich verschiedener Narkoseformen



Äther Habif et al. (33)



Cyclopropan Deutsch et. al. (26)



Isofluran Mazze et al. (53)



Thiopental Habif et al. (33)



Halothan Mazze et al. (52)



Methoxyfluran Auberger und Heinrich (1965)



NLA Auberger H. (81)

es nach spinalen und periduralen Blockaden zu Miktionsstörungen kommen kann. Interessanter Weise fanden sich bei Plexusanaesthesien an chronisch Nierenkranken Verkürzungen der Wirkungsdauer der Anaesthetie um 38% gegenüber Nierengesunden. Es ergab sich keine Korrelation zwischen der Verkürzung der Anaesthetie und dem Schweregrad der Anämie oder Urämie.

Die Plasmaexpander Dextran 60 und Hydroxyäthylstärke, in der Anaesthetie häufig als Volumenersatz gegeben, sind nach Meinung der meisten Autoren hinsichtlich ihrer Wirkung auf Nierendurchblutung und Wiederherstellung eines ausreichenden Glomerulumfiltrats am schockierten Patienten gleichwertig; bei beiden Expandern ließ sich nach vollständigem Volumenersatz sogar eine Steigerung der Nierendurchblutung über den Ausgangswert hinaus messen. Tierexperimentelle Untersuchungen an isolierten Rattennieren jedoch wiesen nach Perfusion mit verschiedenen Plasmaexpandern (Haemaccel, Dextran 40, Pluronic F-108, Hydroxyäthylstärke) recht unterschiedliche Filtrationsraten auf, die auch gut mit morphologischen Veränderungen in der Ultrastruktur übereinstimmten. Mit Haemaccel waren die stärksten funktionellen und morphologischen Veränderungen zu beobachten, Hydroxyäthylstärke schnitt am günstigsten ab. Insbesondere fanden sich in HÄS-perfundierten Nieren keine verdickten Basalmembranen.

Bei Verwendung vasopressorischer Substanzen (Adrenalin, Nor-adrenalin, Äthyladrianol und Akrinor) in der Anaesthetie haben sich die Mehrzahl der Autoren

bisher für Äthyladrianol ausgesprochen. Dem Kreislaufanaleptikum Aminoalkyltheophyllin konnten ebenfalls keine negativen Einflüsse auf die Nierenfunktion zugeschrieben werden.

Über Muskelrelaxantien und deren direkte Beeinflussung der Nierenfunktion ist nichts bekannt. Wichtig in diesem Zusammenhang ist jedoch, daß die Niere den Hauptausscheidungsweg für depolarisierende und nicht depolarisierende Substanzen darstellt. So erscheint zum Beispiel 80% des im Urin ausgeschiedenen Pancuroniums als unveränderte Substanz.

Für die Anaesthetie bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und Zeichen der Urämie wäre, falls eine Allgemeinanaesthetie gewählt werden muß, die Neuroleptanalgesie am günstigsten zu bewerten. Zur Einleitung kann Etomidate verabreicht werden. Als Muskelrelaxans eignet sich besonders d-Tubocurarin und Pancuronium, wobei Pancuronium noch den Vorteil des schnellen Wirkungseintritts hat. Die Relaxantien der depolarisierenden Gruppe sind nach Möglichkeit zu vermeiden, da urämische Patienten fast immer einen erhöhten Serumkaliumspiegel aufweisen, so daß Herzstillstände auftreten können. Bisweilen erhebt sich aber auch die Frage, ob nicht eine Narkose in der Kombination O_2 , N_2O , Etomidate, Fentanyl mit Muskelrelaxans bei besonders gefährdeten Patienten völlig ausreichend ist.

Zusammenfassung

Eine dosisabhängige Nephrotoxizität mit histologischen Veränderungen im proximalen Konvolut wurde unter Methoxyfluran beobachtet. Man sollte es deshalb bei Patienten mit vorgeschädigten Nieren nicht mehr verwenden. Für Äther und Halothan konnten nieren-spezifische Antigene im Urin nachgewiesen werden, die an eine temporäre, geringgradige Schädigung denken ließ. Histologisch fanden sich jedoch keine Veränderung des Nierenparenchyms.

Hinsichtlich der Nierenfunktion fielen die Untersuchungen für Äther und Cyclopropan am ungünstigsten aus. Die Neuroleptanalgesie dagegen zeigte die geringste Beeinträchtigung. Etomidate, ein Monohypnotikum, beeinflusste die Nierendurchblutung nur wenig und erscheint vor allem wegen seiner geringen hämodynamischen Nebenwirkungen zur Einleitung einer NLA besonders vorteilhaft zu sein. Leichte GFR-verluste traten auch bei Periduralanaesthesien auf. Nach spinalen und periduralen Blockaden ist mit Miktionsstörungen zu rechnen.

Für Muskelrelaxantien stellt die Niere den Hauptscheidungs- und Ausscheidungsweg dar. Eine Beeinflussung der Nierenfunktion durch diese Substanzen konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden.

Die Plasmaexpander Dextran 60 und Hydroxyäthylstärke sind hinsichtlich ihrer Wirkung auf Nierendurchblutung und Wiederherstellung eines ausreichenden Glomerulum-filtrats am schockierten Patienten gleichwertig. Tierexperimentell ließen sich bei verschiedenen Plasmaexpandern funktionelle und morphologische Veränderungen unterschiedlicher Stärke nachweisen. (Haemaccel am stärksten, Hydroxyäthylstärke am geringsten)

Literaturverzeichnis:

1. Ahlgren, J., Trägardt, B. : Renal angiography during Halothane anaesthesia in the dog.
Acta anaesth. scand. 17, 103 (1973)
2. Atallah, M.M., Geddes, L.C. : Metabolism of Halothane during and after anaesthesia in man.
Brit. J. Anaesth. 45, 464 (1973)
3. Auberger, H., Heinrich, J. : Methoxflurane und Nierenfunktion. Anästhesist 14, 202 (1965)
4. Bergstrand, A., Collste, L.G., Frankson, C., Glas J.E., Lofström, B., Magnusson, G., Nordenstam, H., Werner, B. : Oxalosis in renal transplants following methoxyflurane anaesthesia. Brit. J. Anaesth. 44, 567 (1972)
5. Bihler, K. : Anästhesie bedingte Veränderungen der Nierenfunktion und renalen Elektrolytexkretion. Anaesthesist 18, 396 (1969)
6. Bihler, K., Grundlach, G., Hoppe-Seyler G.F., May, P. und Plouz, C. : Einfluß von Propanidid auf die renale Hämodynamik und Elektrolytexkretion. Der Anaesthesist (1969)
7. Bihler, K., Bürtel, F.J. und Grundlach G. : Der Einfluß eines Kreislaufanaleptischen Aminoalkyltheophyllins (Akrinor) auf Nierenfunktion und renalen Elektrolythaushalt. Der Anaesthesist 21, 428-436 (1972)

8. Bihler, K. : Nierenfunktion unter Ketamin beim alten Patienten. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1973)
9. Bihler, K., Lübke P., May, P. : Der Einfluß von Dextran 60 (Macrodex 6%ig) auf die lokale Nierenrindendurchblutung beim Hund. Der Anaesthesist 21 Bd., Heft 4, (1972)
10. Black, G.W., Keilty, S. T.: Renal function following methoxyflurane anaesthesia. Brit. J. Anaesth. 45, 353 (1973)
11. Blackmore, W.P., Erwin, R.W., Wigand, O.F., Lipsey, R. : Anesthesiology 21, 489 (1960)
12. Blake, D.A., Roseman, R.S., Cascorbi, H.F.: Anesthesia LXXIV: Biotransformation of fluoroene-I. Metabolism in mice and dogs in vivo. Biochem. pharmacol. 16, 1237 (1967)
13. Bromage, P.R., Gertel, M.: Brachial Plexus Anesthesia in chronic Renal Function. Anesthesiology 1972
14. Buzello, W. : Der Stoffwechsel von Pancuronium beim Menschen. Anaesthesist 24 13-18 1975
15. Cascorbi, H.F., Gravensen, J.S. : Parenchymschaden nach Halothan und Methoxyfluran. Anaesthesist 20, 413 (1971)
16. Cascorbi, H.F., Blake, D.A., Hetrik, N. : Differences in the biotransformation of halothane in man. Anesthesiology 32, 119 (1972)

17. Cascorbi, H.F., Blake, D.A. : Trifluormethanol and halothan biotransformation in man. *Anesthesiology* 35,493 (1971)
18. Chan, G.: The Pharmacology of Ketamine. *Anesthesiology und Wiederbelebung* Springer-Verlag 1969
19. Chase R.E., Holaday, D.A., Fiserova-Bergerova V., Saidman, C.J., Mac, F.E.: The biotransformation of Ethrane in man. *Anesthesiology* 35,262 (1971)
20. Cohen, E.N. : Metabolism of the volatile anesthetics. *Anesthesiology* 35,193 (1971)
21. Cousins, M.J., Todashi, G.N., Mazze, R. : Renal Effects of Low-dose Methoxyflurane with Cardio-pulmonary Bypass. *Anesthesiology* 36, No. 3 Mar. 1972
22. Crandell, W.B., Pappas S.G., Macdonald A.: Nephrotoxicity associates with methoxyflurane-anesthesia. *Anesthesiology* 27,591 (1966)
23. Cressman, W.A., Plösch J., Johnson, P.C. : Absorption, Metabolism and Excretion of Droperidol by Human Subjects following Intramuscular and Intravenous Administration. *Anesthesiology* April 1973
24. Deutsch, S., Goldberg, M., Stephan G.W., Wu, W.H. : Effects of halothan anesthesia on renal function in normal man. *Anesthesiology* 27,792 (1966)
25. Deutsch, S., Ellison, C., Rierce Jr., Leroy, D.V. : *Anesthesiology* Jan-Feb. Effects of Anesthesia with Thiopental, Nitrous Oxide and Neuromuscular Blockers on renal function in normal man. 1968

26. Deutsch, D., Ellison, C., Pierce, Jr., Leroy D.V. :
Cyclopropane Effects on Renal Function in Normal
Man. *Anesthesiology* 1967
27. Finsterer, H., Witzgall, H., Brechtelsbauer, H.,
Prucksunand, P., Kramer, K. : Veränderungen der
Nierenfunktion beim Hund während und nach
Methoxyflurannarkose. *Anaesthesist* 22, 293-304 (1973)
28. Finsterer, H., Witzgall, H., Brechtelsbauer, H.,
Prucksunande, P., Kramer, K. : Wirkung von
Natriumfluorid auf die Nierenfunktion des Hundes.
Anaesthesist 23, 51-58 (1974)
29. Fischer, D., Gebershagen, H.U., Wenzel, K.G., Stockamp, K.,
Baar, H.A. : Tierexperimentelle Untersuchungen
Blasenfunktion nach Alkoholsakralblockade.
Anaesthesist 24, 120-124 1975
30. Frank, H., Sobotta, E.E., Witzki, G., Unsicker, K. :
Funktion und Morphologie der isolierten Rattenniere
nach zellfreier Perfusion mit verschiedenen
Plasmaexpandern. *Anaesthesist* 24, 231-238 (1975)
31. Gainza, E., Heaton, C.E., Willcox, M., Virtue, R.W. :
Physiological measurements during anaesthesia
with fluoromar. *Brit. J. Anaesth.* 28, 411 (1956)
32. Granberg, P., Wahlin, A. : The effects of enflurane
(ethrane) on the renal function with special
reference to tubular rejection of Sodium. *Acta. Scand.*
17, 41 (1973)
33. Habief, V.D., Papper, E.M., Fitzpatrick, H.F.,
Lowrance, P., Mc Smythe, Bradley, S.E. : Surgery
30, 241 (1951)

34. Hempel, V., Metzger, G., Unseld, H., Schorer, R.:
Der Einfluß der Hydroxyäthylstärke-
Lösung auf Kreislauf und Nierenfunktion bei hypovolämischen
Patienten. Anaesthesist 24,198-201 1975
Springerverlag 1975
35. Hetrik, W.D., Wolison, D., Garcia, D.A., Siker, E.S. :
Renal responses to 'light' methoxyflurane
anaesthesia. Anesthesiology 38,36 (1973)
36. Hiroyuki Hirasawa und Todashi Yonesawa : The effects
of Ketamin and Innovar on the Renal Cortical
and Medullary Blood Flow of the Dog. Anaesthesist
24 Springer-Verlag 1975
37. Hölscher, B., Edeling, M., Fahrmeier, G. und Kagel, S.:
Vergleichende Untersuchungen von Hydroxyäthylstärke
und Dextran 60 bei isovolämischer Hämodilution
und im Entblutungsschock bei der Ratte. Anaesthesist
24,215-218 (1975) Springer-Verlag 1975
38. Holaday, D.A., Rudofsky, S., Treuhart, P.S. :
The metabolic degradation of methoxyflurane in
man. Anesthesiology 33,579
39. Janßen, P.: Zur Frage des Abbaus und der
Ausscheidung der bei der Neuroleptanalgesie
zur Anwendung kommenden Pharmaka. Anaesthesiologie
und Wiederbelebung. Springer-Verlag 1966
40. Kassel, H. : Ketanest-Anaesthesie bei Urämie.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 69.
Berlin-Heidelberg-New York. Springer-Verlag 1973

41. Kennedy, W.F., Sawyer, T.K., Gebensbergen, H.U.,
Cutter, R.E., Allen, G.D., Bonica, J. :
Systemic Cardiovascular and Renal Hemodynamic
alterations during Peridural Anesthesia in normal
Man. Anesthesiology 1969.
42. Kersten, H.W., Meyer, D.K.F., Agoston S. :
Fluorometric and chromatographic determination
of pancuronium and its metabolites in biographical
materials. Clin. Chem. Acta. 44,49 (1973)
43. Kimura, K., Maeda, A., Oyama, T.: Effects of ethrane
on endocrine, hepatic and renal function in man.
Excerpta medica. The international medical Abstracting
Service. International Congress of Anaesthesiologists.
Kyoto Sept. 1972
44. Kreuscher, H., Baar, H.A., Bohm-Jurkovic K., Fischer, D.:
Der Einfluß von Ketamin auf Herzzeitvolumen,
Nierenzeitvolumen und Nierenfunktion. Springer-Verlag 1973
Anaesthesiologie und Wiederbelebung .
45. Lübke, P., Oberhausen, E., Trost, C. : Tier-
experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von
Pentothal und Propanidid auf die Nierenfunktion
Deutsch Gesellschaft für Anaesthesie und Wiederbelebung
Jahrstagung von 23 bis 26 November 1972 in Hamburg
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1974
46. Lübke, P., Wilhelm, G., Bihler, K.: Bestimmung
von Pancuronium im Harn. Der Anaesthesist 1971

47. Lymberopoulos, S., Salehi, E. : Fermentaktivitäts-
untersuchungen im Urin zur Frage der Nephrotoxizität
des Halothans. Anaesthesie und Nierenfunktion
Sorubger-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1969
48. Maaß, F., Kidess, A. : Vergleichende Reststichstoff
Untersuchungen bei Anwendung des neuen Kurznarkotikum
Propanidid. Der Anaesthesist Springer-Verlag
Berlin-Heidelberg-New York im Feb. 1966
49. Mazze, R., Cousin, M.J., Kozek, J.C. : Dose-related
Methoxyfluran nephrotoxicity in rats. : A
biochemical and pathological correlation
Anesthesiology 36,371 (1972)
50. Mazze, R., Cousin, M.J., Trudell, J.R. :
Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction
clinical correlation in man. Anesthesiology 35,247 (1972)
51. Mazze, R., Bunker, J.P. : General anesthesia and
the kidney. Handb. exp. Pharm. XXX Springer-Verlag
Berlin-Heidelberg-New York 1972
52. Mazze, R., Schwartz, F.D., Slocum, H.C., Barry, K.G. :
Renal function during anesthesia and surgery.
Anesthesiology 24,279 (1963)
53. Mazze, R., Cousin, M.J., Garry, A., Barr : Renal
Effects and Metabolism of Isoflurane in Man.
Anesthesiology 1974
54. Mazze, R., Loehning, R. W. : Possible Nephrotoxicity
from Enflurane in a Patient with Severe Renal Disease.
Clinical Workshop Anesthesiology V. 40 No. 2 Feb. 1974

55. Miller, J.R., Stoelting, V.K., Rhamy, R.K. :
Anesth. Analg. Curr. Res. 45,41 (1966)
56. Miller, J.R., Townley, N., Stoelting, V.K.,
Rhamy, R.K. : Effect of Halothane anesthesia
on renal tubular function in man. Anesthesia
and Analgesia Curr. Res. ;965 March-April
57. Nadjmabadi, M.H., Huss, K. : Verhalten des PAH-
Spiegel im Serum als Anhalt für die Nierendurchbutung
bei verschiedenen Narkosemitteln. Anaesthesist 23,5 (1974)
58. O'Heindenreich, K. und Heintze, K. : Die Wirkung
der Plasma ersatzmittel Hydroxystärke und Dextran-
60 auf die Nierenfunktion von Hunden beim akuten
hämorrhagischen Schock. Anaesthesist 24,239-243
(1975) Springer-Verlag 1975
59. Oyama, T., und Kimura, K. : The effects of methoxyflurane
anesthesia and Surgery in postoperative renal
function in man. Der Anaesthesist 21,366-371 (1972)
60. Patschka, D., Brückner, J.B., Weinecke, A.,
Schnicke, P., Tarnow, J., Eberlein, H.J. : Der
Einfluß der Ketaminanaesthesia auf die Durchblutung.
Anaesthesiology und Wiederbelebung 1973
61. Rehder, K., Van Dyke, D.A. : Der Metabolismus
flüchtiger Anaesthetika. In : Anaesthesiologie
und Wiederbelebung Berlin-Heidelberg-New York
Springer-Verlag 1971

62. Rehder, K., Forbes, J., Aster, N., Hessler O.,
Stier, A. : Halothane biotransformation in man :
a quantitative study. *Anesthesiology* 28,71 (1967)
63. Renner, E., Edel, H.H., Gurland, H.J. : Vergleichende
Untersuchungen über die Wirkung von Äthyladrianol
und Nor-adrenalin auf die Nierenhämodynamik des
Gesunden. *Med. Klin* 546-548 1965
64. Robertson, G.S. and Hamilton W.F.D. : Changes in Urin
Osmolality and Urin Fluoride Concentration
Following Methoxyflurane Anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.*
46,153 (1974)
65. Rosen, M., Asschen, A.W., McLachlan, M.S.R. Williams,
L.A. : The long term safety of Methoxyfluran
analgesia during labour. *Brit. J. Anaesth.* 46,827 (1974)
66. Rosenmann, E., Lishon, I., Durst, A., Ross, J.H. :
Kidney and Liver damage following anaesthesia with
ether and pentobarbitone. *Brit. J. Anaesth.* 44,465 1972
67. Rundles, R.W., Wyngaarden, J.B., Hitchins, G.R.,
Elion, G.B., Silberman, S. : Effects of a xanthine
oxidase inhibitor on thiopurine metabolism,
hyperuricemia and gout. *Trans. Ass. Amer. Physiol.* 76,126
1963
68. Saarnivaara, L., Rosenberg, P.H. : Cardio respir-
atory and renal effects of methoxyflurane
anaesthesia in middle ear operation.
Anaesthesist 23,334-339 1974 Springer-Verlag 1974

69. Soehring, A., Frahm, M. : Pharmakologie der Narkose.
In Lehrb. d. Anaesthesiologie und Wiederbelebung.
Springerverlag Berlin-Heidelberg-New York 1971
70. Soudijn, W., Wyngaarden, I.V., Allwijn, F. :
Distribution, Excretion and Metabolism of
Neuroleptics of the Butyrophenon Type. Part I
Excretion and Metabolism of Haloperidol and nine
related Butyrophenone derivatives in the Wistar rat.
Europ. J. Pharma. 47-57 1967
71. Tae Kym Suk.: Effects of Ethyladrianol on Urinary
Flow in Normotensive Dog. Korean J. Urol. 1969
72. Tarnow, J., Paaian J., Patschka, D., Weymar, A.,
Brückner, J.B. : Nierendurchblutung unter
Etomidate Anaesthesia 23,421-422 Springerverlag 1972
73. Unseld, H., Schröder, J. : Untersuchungen der
Nierenfunktion von Intensivpflegepatienten
nach Infusion einer Serumkonserve (Biseko).
Anaesthesist 21,473 -476 Springerverlag 1972
74. Van Dyke, R.A., Chenoweth, M.B., Van Posnak, A :
Metabolism of volatile anesthetics. I Conversion
in vivo of several anesthetics to $^{14}\text{CO}_2$ and
chloride. Biochem. Pharmacol. 13,1239 (1964)
75. Van Dyke, R.A., Chenoweth, M.B.; The metabolism
of volatile anesthetics. II in vitro metabolism
of methoxyflurane and halothane in rat liver slices
and in cell fractions. Biochem. Pharmacol.
14,603 (1965)
76. Van Dyke, R.A.: Biotransformation. In Handb. exp.
Pharm. XXX Berlin-Heidelberg-New York Springerverlag
1972

77. Van Dyke, R. A. : Biotransformation of volatile anaesthetics with special emphasis on the rats of metabolism in the toxicity of anaesthetics. Canad. Anaesth. Soc. J. 20 (1973)
78. Van Dyke, R.A., Chenoweth, M.B. : Metabolism of volatile Anesthetics. Anesthesiology 26,348 (1965)
79. Weiss, V., and Carlini, Ch. de. : Methoxyflurane Serum Fluoride Concentration during Anaesthesia and Postoperative Renal Function. Anaesthesist 24,60-66 Springer-Verlag 1975
80. W. J. Brech : Über die Beziehungen zwischen Autoregulation des renalen Blutflusses, intrarenaler Hämodynamik und dem Renin-Angiotensin-System Klin. Wschr. 54, 245-254 (1976)
81. Auberger, H. : Neuroleptanalgesie und Nierenfunktion. Vortrag Anaesthesie-Tagung. Zürich 1965

Herrn. Prof. Dr. A. Doenicke danke ich
für die Überlassung des Themas und die
freundliche Beratung und Unterstützung bei
der Ausführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 13. 2. 1947 wurde ich, Kurt, Adolf,
Hans Ebeling, als Sohn des Kaufmanns Adolf
Ebeling und seiner Ehefrau Erna, geb.
Richter, in Bremen geboren.

- 1954 - 1958 Besuch der Hauptschule
a.d. Nürnberger Str. in
Bremen
- 1958 - 1966 Besuch des Gymnasiums a.d.
Herm.-Böse-Straße in
Bremen, wo am 21 Nov. 1966
das Abitur bestanden wurde.
- 1966 - 1967 Ein naturwissenschaftliches
Semester an der Universität
Hamburg
- 1967 - 1973 Studium der Medizin a.d.
Ludwig Maximilians
Universität zu München
- 14. 2. 73 Staatexamen
- 1973 - 1974 Medizinalassistentenzeit
in Verden/Aller und
Lilienthal bei Bremen.
6 Monate Facharztweiter-
bildung an der medizinischen
Abteilung des Hospitals
Lilienthal bei Bremen

Seit Nov. 74 Facharztausbildung an
der Anaesthesieabteilung der Chir.
Poliklinik in München.

